

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901

THÈSE

N°

489

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 4 juillet, à 1 heure.

PAR

NATTAN-LARRIER

Ancien interne des hôpitaux.

LES PREMIERS STADES

DE

L'HÉRÉDITÉ MATERNELLE

PRÉSIDENT : **M. DIEULAFOY**, Professeur.

JUGES. . . . { **MM. BERGER**, Professeur.
FAURE
TEISSIER } Agrégés.

PARIS

ANC^{ne} LIB^{rie} **G. CARRE ET C. NAUD**

C. NAUD, ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901

N°

489

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 4 juillet, à 1 heure.

PAR

Louis NATTAN

Ancien interne des hôpitaux.

LES PREMIERS STADES

DE

L'HÉRÉDITÉ MATERNELLE

PRÉSIDENT : **M. DIEULAFOY**, Professeur.

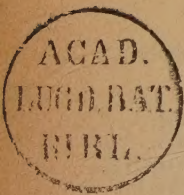
MM. BERGER, Professeur.

JUGES.

FAURE

TEISSIER

Agrégés.



PARIS

ANC^{ne} LIB^{rie} G. CARRÉ ET C. NAUD

C. NAUD, ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	{ HUTINEL.
	{ BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale.	POUCHET.
Thérapeutique.	LANDOUZY.
Hygiène.	PROUST.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	CHANTEMESSE.
	{ JACCOUD.
Clinique médicale.	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ GRANCHER.
Maladies des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	FOURNIER.
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	{ TERRIER.
	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchement.	{ BUDIN.
	{ PINARD.
Clinique gynécologique.	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRE.	LEJARS.	THIERY.
ALBARRAN.	FAURE.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ANDRE.	GAUCHER.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (Aug.).	TOURETTE.	MENETRIER.	VARNIER.
BROCA (André).	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
CHARRIN.	HEIM.	REMY.	WALTHER.
CHASSEVANT.	LANGLOIS.	ROGER.	WIDAL.
PIERRE DELBET.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
DESGREZ.	LEGUEU.	TEISSIER.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Hommage de profonde reconnaissance pour le double honneur qu'il nous a fait en nous acceptant pour interne et en présidant notre thèse.

A M. LE PROFESSEUR PROUST

PROFESSEUR D'HYGIÈNE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

En remerciement de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A M. LE DOCTEUR LETULLE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOPITAL BOUCICAUT

Hommage de ma respectueuse affection.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

MM. LE PROFESSEUR HUTINEL, BESNIER, DARIER, LETULLE

Externat (1894-1897).

MM. MATHIEU, CHARRIN, NETTER, DIEULAFOY

Internat (1897-1901).

A mes Maîtres dans les Laboratoires

M. le Professeur FARABEUF,

MM. LETULLE, BRAULT, VAQUEZ, GOMBAULT, SUCHARD

INTRODUCTION

L'étude des lésions anatomo-pathologiques que présente dès sa naissance le fœtus issu d'une mère malade fournit une contribution élémentaire aux recherches sur l'hérédité pathologique maternelle. Dans une question aussi complexe, nous avons cru qu'il était possible d'avoir recours à l'histologie cellulaire, qui prend ici la valeur d'un procédé de recherche et d'une méthode scientifique.

I. Les substances toxiques passent-elles de la mère au fœtus ? Telle est la première question qui se présentait à nous. Nous avons essayé de la résoudre en montrant que les infections maternelles, dans les cas où aucun microbe ne traversait le placenta, provoquaient des réactions des organes hématopoiétiques du fœtus ; nous avons étudié ces réactions en particulier au niveau du foie qui, touché le premier par les toxines, réagit aussi avec une extrême intensité.

II. Mais le foie, organe doué d'une double fonction hématopoiétique et glandulaire, présente aussi, sous l'influence des intoxications, une modification fonctionnelle de ses éléments cellulaires. Quel est le type de cette altération fonctionnelle ; comment

se traduit-elle; comment est modifiée l'action du foie dans l'élaboration des substances nutritives (graisse et glycogène)?

III. Si la cellule hépatique subit une perturbation fonctionnelle par suite de l'action des substances toxiques d'origine maternelle; si le tissu hématopoiétique du foie et celui de la rate réagissent, on est en droit de se demander s'il s'agit d'une réaction, d'un trouble fonctionnel permanent ou passager. C'est la question que nous avons abordée dans le troisième chapitre de cette thèse.

IV. A côté des *troubles fonctionnels* et des *réactions hématopoiétiques* du fœtus, nous avons fait une place spéciale aux *lésions organiques*. Elles correspondent au substratum anatomique de maladies congénitales bien caractérisées, susceptibles soit d'évoluer après la naissance, soit d'entrer en régression. Comment donc se répartit l'action des substances toxiques sur les divers organes du fœtus? Telle est la dernière question que nous avons abordée.

Dans ce travail *uniquement fondé sur l'anatomie pathologique*, nous avons donné une place importante à la description histologique des organes normaux; ce mode d'exposition nous a semblé le plus propre à montrer la valeur de certaines modifications anatomo-pathologiques.

Nous avons le plus souvent emprunté nos documents à l'expérimentation qui, seule, peut fournir des faits dans lesquels apparaît nettement le lien de causalité entre la modification organique du nouveau-né et la maladie de la mère. Nous avons pourtant utilisé quelques faits empruntés à la pathologie humaine, mais nous avons choisi ceux qui ne pouvaient prêter au doute.

C'est dans le service de notre maître, M. Charrin, que nous avons commencé ce travail. Nous l'avons entrepris sur le conseil de M. Letulle, qui nous a toujours guidé dans nos recherches. M. Porak a bien voulu nous ouvrir son laboratoire et le service des débiles de la Maternité, où nous avons pu recueillir de nombreuses pièces. Nos recherches expérimentales, commencées à la Maternité en 1898, ont été poursuivies dans le laboratoire de notre maître M. le professeur Dieulafoy. M. Brault, depuis cinq ans, nous a ouvert avec une extrême bienveillance le laboratoire des travaux pratiques d'anatomie pathologique ; nous avons pu ainsi travailler auprès de lui et profiter de son enseignement.

LES PREMIERS STADES DE L'HÉRÉDITÉ MATERNELLE

CHAPITRE I

RÉACTION DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUE

- I. *Structure normale du tissu hématopoïétique du foie.* — Cobaye hématies nucléées, mégakaryocytes, myélocytes : basophiles. — Nouveau-né humain, les îlots globulo-formateurs.

Réactions expérimentales à la suite de l'infection de la mère par : bacille d'Eberth, bacille de Koch (types de réactions myéloïdes) pneumocoque (macrophage).

Cas cliniques : Fièvre typhoïde, endocardite à pneumocoques de la mère.

- II. *Structure normale de la rate.* — Éléments mobiles du follicule, cordon folliculaire, pulpe. — Structure de la rate du cobaye nouveau-né.

Réaction expérimentale par le bacille d'Eberth, bacille de Koch, pneumocoque ; dissociation de réaction de la rate du nouveau-né.

Alors même qu'aucun microbe ne traverse le placenta, les organes hématopoïétiques du fœtus peuvent-ils présenter, sous l'influence des infections maternelles, des réactions d'infection caractéristiques ? Pour résoudre cette question, nous avons choisi pour objet d'étude le foie et la rate du nouveau-né : le *foie*, parce que, premier organe atteint par les toxines d'origine maternelle, il devait *a priori*, présenter au maximum les réactions fœtales ; la *rate*, parce que, constituée d'un tissu myéloïde, et d'un tissu lymphoïde, elle pouvait montrer la réaction de deux tissus d'un type différent.

Structure normale du tissu hématopoïétique du foie¹.

Cobaye. — Il est facile de décrire brièvement la structure du foie du cobaye au trentième jour de la gestation : les travées cellulaires sont plongées au milieu de larges sinus vasculaires ; c'est dans l'intervalle et à la surface des trabécules hépatiques que l'on trouve les éléments caractéristiques du tissu myéloïde du foie, mégakaryocytes, myélocytes basophiles, globules rouges nucléés.

Au moment de la naissance, au soixantième jour de la gestation, le tissu myéloïde du foie du cobaye possède encore ses trois éléments caractéristiques ; mais la glande s'est conglomérée, les espaces vasculaires se sont rétrécis, et les éléments du tissu myéloïde ne flottent plus au hasard au milieu des sinus sanguins : la cellule géante est située au milieu même des trabécules hépatiques ; les îlots de globules rouges nucléés se trouvent dans des espaces capillaires répartis irrégulièrement dans le parenchyme hépatique, et les myélocytes basophiles forment de petits groupes indépendants.

Les *mégakaryocytes* ou *cellules géantes* sont fort rares ; ils se trouvent en contact direct avec les cellules hépatiques, mais s'en distinguent aisément par leur aspect spécial. Leur volume peut être égal à celui de la cellule hépatique, mais le plus souvent il atteint une dimension deux fois plus considérable ; leurs contours sont très nets, leur forme est arrondie ou légère-

1. Nous avons employé pour cette étude les procédés de fixation et de coloration de M. Dominici, qui lui-même nous a souvent éclairé de ses conseils et de son expérience, nous l'en remercions vivement,

ment polygonale. Leur protoplasme est très dense, et se distingue aisément du protoplasme clair et finement réticulé des cellules hépatiques voisines ; il se colore en rose par l'éosine-orange, mais contient un spongioplasme légèrement basophile. La cellule paraît, à un examen rapide, renfermer plusieurs noyaux ; cependant il n'existe en réalité qu'un seul noyau très volumineux constitué par une sorte de boudin replié plusieurs fois sur lui-même ; ce noyau, qui est très pauvre en chromatine et vésiculeux, possède trois à quatre nucléoles et un reticulum à trabécules épaisses. Il occupe un large espace dans la cellule : ce que l'on peut prendre pour plusieurs noyaux différents n'est en réalité que les divers plans optiques d'un noyau unique.

Les *myélocytes basophiles*, très peu nombreux, sont groupés par deux, par trois, par quatre au milieu des cellules hépatiques qui viennent à leur contact immédiat. Jamais, dans le foie normal, nous n'avons pu trouver de myélocytes au contact des globules rouges. Ces éléments paraissent donc, dans le foie du cobaye à terme, indépendants des îlots globulo-formateurs. La taille des myélocytes basophiles varie, depuis celle des mononucléaires jusqu'à celle des mégalo-blastes ; ils sont irréguliers, arrondis ou plus souvent polygonaux. Leur protoplasme, homogène et très fortement basophile, fait une fine sertissure au noyau, mais s'épaissit à chaque extrémité en formant parfois une pointe. Le noyau, très grand, vésiculeux, clair, présente un ou deux grains de chromatine dont part un fin réseau qui aboutit à la membrane nucléaire. Celle-ci, très mince, présente

quelques renflements nodulaires, disposés en couronne à sa partie interne. Ces éléments se multiplient par karyokinèse.

Les *hématies nucléées* forment quelques rares îlots situés dans de fines fentes polygonales au milieu des trabécules hépatiques; ils s'y présentent en proportion variable sous deux formes, celle du normoblaste et celle du mégaloblaste.

Le normoblaste a l'aspect d'une hématie ordinaire et son protoplasme a les mêmes réactions que le globule rouge, mais il possède un noyau plus ou moins central opaque, arrondi, peu volumineux, qui prend nettement la coloration bleu foncé, par le bleu de toluidine.

Le mégaloblaste a l'aspect d'une volumineuse hématie et peut atteindre un volume quatre fois supérieur à celui du normoblaste ordinaire. Son noyau est arrondi, très volumineux, formé d'un réseau chromatinien à trabécules épaisses disposées en rosace.

Les normoblastes et les mégaloblastes peuvent se présenter sous des aspects différents : 1° à l'état de repos ; 2° à l'état de multiplication : cette multiplication se fait par karyokinèses; ces karyokinèses à type condensé sont d'un aspect très caractéristique. Dans les foies normaux, ces figures sont d'ailleurs d'une extrême rareté; 3° le globule rouge nucléé peut expulser son noyau : dans le normoblaste, le noyau est excentrique et presque extra-cellulaire; il est recouvert par le protoplasma comme par une calotte; ce noyau subit parfois une expulsion véritable et devient libre dans le capillaire; 4° enfin le noyau peut montrer des contours

diffus et une coloration pâle ou métachromatique : il est en voie de transformation régressive (Engel).

Nouveau-né humain. — Chez le cobaye, les trois éléments caractéristiques du tissu myéloïde du foie, à la naissance, sont donc le myélocyte basophile, le mégalo-karyocyte et les hématies nucléées; chez l'homme, à la naissance, un seul élément persiste, l'hématie nucléée; les deux autres éléments ont pourtant existé. Au cinquième mois de la vie intra-utérine, le mégalo-karyocyte se rencontre avec tous ses caractères et le basophile se voit au milieu des travées des cellules hépatiques, mais ces deux éléments ont disparu avant le neuvième mois.

L'îlot globulo-formateur apparaît sous deux formes caractéristiques. Parfois il se présente comme un fin capillaire bourré de globules rouges nucléés, normoblastes et mégalo-blastes mêlés à des globules rouges ordinaires; la limite de l'îlot est formée comme celle des capillaires ordinaires du foie, dont rien ne le distingue, par les cellules hépatiques revêtues de l'endothélium; l'îlot de ce type rappelle l'îlot globulo-formateur du cobaye. En d'autres points, la figure est bien plus complexe. L'îlot globulo-formateur paraît isolé des capillaires voisins : il est au contact des vaisseaux trabéculaires, mais du côté de la lumière vasculaire, une cellule aplatie, cellule hépatique ou cellule endothéliale, le recouvre, tandis que les trois autres côtés sont limités par les cellules hépatiques ordinaires; l'îlot est constitué en majeure partie par des mégalo-blastes auxquels viennent se joindre quelques normoblastes et

quelques globules rouges ordinaires; ainsi sont formées de véritables *chambres d'incubation* d'un aspect fort étrange. Nous pensons que ces figures sont constituées par la coupe de capillaires disposés perpendiculairement, par rapport à ceux que l'on voit horizontalement situés sur la coupe. Lorsque les globules sont très nombreux, la paroi distendue du capillaire vient soulever l'endothélium; lorsque les globules sont peu nombreux, l'îlot reste isolé au milieu des trabécules hépatiques. Une disposition fréquente fournit un appui à cette interprétation. Il n'est pas rare de rencontrer, entre quatre ou cinq cellules hépatiques formant rosette et au point même où ces éléments entrent en contact, un globule rouge nucléé; cet élément est sans aucun doute situé dans un capillaire dont la direction est perpendiculaire à l'orientation des trabécules hépatiques.

Signalons enfin l'existence de quelques myélocytes éosinophiles et de quelques matzellen, cellules granuleuses d'Ehrlich, dans le tissu conjonctif de l'espace porte.

Ainsi le foie humain ne saurait être identifié au foie du cobaye. Dans le foie humain, la cellule géante et le basophile ont disparu, ils persistent dans le foie du cobaye à la naissance. Dans le foie du cobaye, l'îlot de globules rouges nucléés est situé dans un capillaire que rien ne différencie des capillaires voisins; chez le nouveau-né humain, l'îlot de globules rouges est situé, suivant l'expression de Saxher, dans une véritable chambre d'incubation.

Dans le foie du cobaye à la naissance, les îlots de

globules rouges nucléés sont peu nombreux ; dans le foie du nouveau-né ils sont extrêmement abondants.

Réactions du tissu myéloïde. — Le foie du cobaye présente pour l'étude méthodique des réactions un intérêt tout spécial, puisqu'il possède, au moment de la naissance, un tissu myéloïde, en voie de régression il est vrai, mais encore complet. Ce tissu peut-il entrer en réaction dans sa totalité, l'action de la toxine microbienne portant à la fois sur ses trois éléments : le mégalo-karyocyte, le myélocyte basophile et les globules rouges nucléés ? Nous n'avons jamais obtenu semblable réaction. Mais sous l'influence de l'inoculation du *bacille d'Eberth* à la mère 15 à 24 heures avant la naissance du petit, nous avons vu se produire dans le foie de celui-ci une réaction des plus caractéristiques ; elle portait, avec une intensité extrême, sur le globule rouge nucléé et le myélocyte basophile. Ces deux éléments formaient, aux points où on les trouve d'habitude, de très volumineux îlots, où les figures de karyokinèse étaient nombreuses. Sous l'influence de cette réaction locale d'infection, les éléments myéloïdes du foie, en régression au moment de la naissance, avaient donc repris une activité très caractéristique.

Mais le tissu myéloïde ne réagit pas forcément dans son ensemble. La réaction des éléments de la série hémoglobinifère ne s'associe pas d'une manière constante à celles des myélocytes basophiles. Sur une série de petits, nés de femelles inoculées par le *bacille de Koch*, au cours du 1^{er} mois de la grossesse, nous

avons trouvé, au moment de la naissance, une réaction caractérisée par l'augmentation numérique des globules rouges nucléés : la multiplication de ces éléments avait d'ailleurs spécialement porté sur les formes les plus grandes des hématies, les mégaloblastes qui se montraient sur les coupes avec une abondance et une activité karyokinétique toute spéciale.

En présence d'une réaction d'un type si spécial portant sur un seul élément, on pouvait se demander s'il s'agissait d'une réaction partielle du tissu myéloïde du foie, ou d'une réaction de la moelle osseuse dont le sang circulant dans le foie pouvait traduire le type. On sait, en effet, que dans les septicémies à bacilles d'Eberth, chez le lapin adulte, on peut constater la réaction normoblastique décrite par Dominici et caractérisée par la migration d'hématies nucléées dans le sang. Mais semblable interprétation ne saurait être donnée dans les cas examinés par nous, car les globules rouges nucléés ne se trouvaient point dans les larges cavités vasculaires, mais seulement au niveau des points où normalement se fait la multiplication des globules rouges nucléés du foie, c'est-à-dire dans les fentes capillaires les plus fines.

Réaction des macrophages. — Est-ce pourtant à dire que le tissu myéloïde du foie du fœtus régit constamment sous l'influence des infections maternelles ? Sur trois petits nés 15 heures après l'infection d'une femelle inoculée dans le péritoine avec un centimètre cube d'une culture très virulente de pneumocoque, nous n'avons trouvé aucune réaction du tissu myéloïde du foie. On

notait comme seule modification dans les fentes capillaires ou dans les grands sinus sanguins, l'apparition de *mononucléaires identiques aux mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang*¹.

Dans ce cas, la réaction n'avait pas touché les éléments hématopoiétiques du foie, elle appartenait tout entière non au tissu myéloïde, mais au tissu lymphoïde de l'organisme.

Cette série d'expériences pratiquées sur le cobaye apporte donc une notable contribution à l'étude du sujet qui nous occupe ; nous pouvons voir que le foie, premier organe touché au cours des toxines fœtales, possède des réactions caractéristiques. Celles-ci peuvent porter sur les hématies nucléées et les basophiles ou sur l'un seulement de ces deux éléments. Dans quelques cas d'ailleurs, il peut exister une réaction intense des autres organes hématopoiétiques, alors que le tissu myéloïde du foie semble rester inerte.

1. La taille de ces éléments peut atteindre celle des grands mononucléaires du sang. Ils apparaissent soit à l'état isolé, soit par groupes de deux ou trois éléments. Ils sont caractérisés par leur noyau arrondi offrant un ou deux grains de chromatine centraux reliés entre eux par une sorte de barre transversale. Ainsi est formé un système d'où part un fin réseau allant rejoindre la membrane nucléaire hérissée à sa face interne de saillies assez volumineuses disposées en couronne. Le noyau dans son ensemble est opaque. Il est situé dans un corps dont les dimensions varient et sont, par rapport au noyau, d'autant plus grandes que la taille de l'élément s'accroît dans sa totalité. Ce corps est tantôt basophile, tantôt presque indifférent ou très légèrement acidophile. On peut voir d'ailleurs sur les coupes, de place en place, de très rares mononucléaires à noyau en U, identiques aux mononucléaires à noyau incurvé du type dit « de transition d'Ehrlich ». Ces deux types de mononucléaires seraient pour Dominici des types de macrophages à l'état jeune.

Il nous est difficile de dire qu'en *pathologie humaine* nous ayons rencontré des faits qui possèdent une valeur semblable. Nous avons eu l'occasion, dans deux cas, de pratiquer l'examen méthodique du foie chez des nouveau-nés issus d'une mère infectée.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un fœtus de six mois et demi, né d'une femme atteinte de fièvre typhoïde prolongée : les éléments basophiles étaient peu nombreux, les mégakaryocytes n'étaient pas en prolifération, mais les capillaires hépatiques étaient surdistendus par un nombre considérable de globules rouges nucléés. Ces globules rouges nucléés se présentaient le plus souvent sous la forme de mégakoblastes ; les normoblastes étaient relativement peu nombreux. Certains éléments très volumineux, très riches en hémoglobine, pourvus d'un petit noyau, rappelaient l'aspect du métrocyte, globule rouge primitif. Au niveau même des chambres d'incubation, le nombre des hématies nucléées était également considérable. Il existait de nombreux globules rouges en karyokinèse. De point en point, on rencontrait des macrophages avec leur aspect typique, noyau clair, protoplasma volumineux et peu coloré ; ces éléments étaient riches en enclaves et contenaient des hématies nucléées en voie de désintégration¹.

Il nous est impossible de comparer ce cas aux cas

1. La rate montrait une réaction massive des macrophages qui étaient extrêmement nombreux au niveau des sinus et des cordons de Billroth ; ces éléments présentaient dans leurs enclaves soit des globules rouges en voie de destruction, soit des pigments ferrugineux.

d'intoxication éberthienne expérimentale dont nous avons cité plus haut l'exemple. Ici il s'agit d'une infection *subaiguë* en cours d'évolution depuis plus d'un mois. Le fœtus au moment où il reçut les toxines maternelles était à un stade peu avancé de son évolution; mais il importe de noter dans les deux types d'infection la *réaction des globules rouges nucléés*.

Dans la 2^{me} observation, nous avons pu constater chez un enfant à terme, à la suite d'une *infection pneumococcique* prolongée de la mère, une réaction d'une plus grande complexité. Les îlots globulo-formateurs du foie sont augmentés de nombre, volumineux, et montrent une quantité considérable de mégalo blastes mêlés à quelques normoblastes. Les noyaux de ces éléments sont en voie de bourgeonnement, mais les figures de karyokinèse sont peu nombreuses. Les cavités vasculaires contiennent relativement peu de globules rouges nucléés, mais à côté de globules rouges normaux on y trouve un nombre considérable de polynucléaires neutrophiles et de myélocytes éosinophiles. On trouve également, mêlés aux éléments du sang, quelques macrophages en activité reconnaissables à leur noyau clair et aux nombreuses enclaves de leur protoplasme. En certains points bien déterminés, il existe de petits îlots formés de mononucléaires basophiles qui nous ont semblé pouvoir être identifiés aux plasmazellen¹.

1. Le tissu myéloïde de la rate est en réaction peu marquée, les cellules géantes sont plus nombreuses que de coutume, mais les phénomènes réactionnels sont certainement très peu intenses dans cet organe.

Structure normale de la rate du cobaye adulte.

Nous ne ferons pas ici l'étude topographique de la rate du cobaye adulte ; nous nous contenterons de décrire, d'après nos études personnelles et surtout d'après les recherches de Dominici, les caractères des principaux éléments mobiles de l'organe.

I. *Éléments mobiles du follicule.* — Nous décrirons quatre variétés principales de *lymphocytes* : le lymphocyte, proprement dit, les mononucléaires clairs, le grand mononucléaire basophile, la plasmazelle.

Le *lymphocyte* est le petit mononucléaire du tissu lymphoïde, il est de taille égale ou inférieure à celle de l'hématie ; son noyau, relativement volumineux, est serti par une bordure protoplasmique extrêmement mince (noyau primitif de Pouchet, cellule embryonnaire).

Le *mononucléaire clair* est un élément plus volumineux pourvu d'un noyau vésiculeux entouré par un protoplasme homogène et clair ; il se rapproche des mononucléaires clairs ordinaires de la lymphe et du sang dont il a la configuration et les dimensions variables ; son noyau vésiculeux est arrondi ou incurvé.

Le *grand mononucléaire basophile* est un élément de grande taille ; son noyau est vésiculeux, clair, et offre en général un nucléole central fortement teinté d'où partent en rayon de roue de fins tractus chromatiniens allant rejoindre une bordure nucléaire dessinée par un trait net. Le protoplasme homogène ou grenu est très

fortement basophile et il se teinte en bleu par les bleus basiques (lymphogonie de Benda).

La plasmazelle est un élément de taille en général inférieure à celle du précédent, égale à celle des mononucléaires clairs, mais caractérisé par les attributs suivants : c'est un basophile, mais un basophile à noyau arrondi relativement petit, placé excentriquement en général ; ce noyau n'est pas vésiculeux et clair, mais il est très fortement teinté par les bleus basiques grâce à la présence de volumineux grains de chromatine disposés en général en couronne. Le corps proportionnellement plus volumineux que celui du mononucléaire basophile est homogène ou irrégulièrement granuleux et encore plus basophile peut-être que celui de l'élément précédent. Souvent une fente claire existe dans le protoplasme au voisinage de l'un des pôles du noyau.

Macrophages. — Parmi les éléments mobiles, doit-on ranger des cellules à noyau très pâle flaqué contre les éléments du réticulum, cellules étalées au point qu'elles ne peuvent être différenciées d'un endothélium recouvrant les travées de ce réticulum ? Il est difficile de le dire. Mais les éléments ne peuvent être différenciés des macrophages à l'état de repos : ceux-ci ont, en général, un protoplasma à contours mal définis plus ou moins granuleux, souvent surchargé de débris irréguliers qui sont fortement teintés par les colorants basiques (tingible korpers de Flemming).

II. *Cordon folliculaire.* — Le cordon folliculaire dont la structure est calquée sur celle du follicule lui-

même comprend les mêmes éléments que celui-ci. Il prend son origine à un follicule pour se terminer à un autre follicule ou à la pulpe. Ses éléments mobiles se répandent dans les cavités de la pulpe, ils y rejoignent les hématies et les polynucléaires apportés par les artères spléniques.

III. *Pulpe*. — La pulpe comprend les sinus, larges cavités veineuses, et les cordons de Billroth. Son contenu sera représenté par les éléments sanguins et par des éléments identiques à ceux que nous avons décrits dans le tissu lymphoïde ; mais ce qui donne à ce tissu sa physiologie spéciale, c'est le mélange des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles et des hématies d'une part ; d'autre part des mononucléaires du type lymphoïde, à savoir les lymphocytes mononucléaires, les mononucléaires basophiles, les plasmazellen en petit nombre. Ces éléments se montrent d'ailleurs là avec leur polymorphisme habituel, les uns au repos, les autres en karyokinèse.

Structure de la rate normale du cobaye nouveau-né.

Le tissu folliculaire est proportionnellement moins développé à cette période qu'il ne le sera plus tard ; au niveau de la pulpe, il faut noter les dimensions considérables des cordons de Billroth par rapport aux dimensions des cavités des sinus.

Mais le fait frappant, à l'examen de la rate du cobaye nouveau-né, est la persistance d'éléments du tissu myé-

loïde, éléments qui prédominent dans la pulpe à l'exception des myélocytes basophiles, qui sont assez abondants dans le système folliculaire. Le reliquat du tissu myéloïde est représenté par des myélocytes basophiles, des myélocytes éosinophiles, des mégalo-karyocytes, des hématies nucléées du type normoblastique ou mégalo-blastique. Les myélocytes basophiles peuvent former de petits groupes au niveau des follicules et certains d'entre eux sont représentés par de grands basophiles à noyau vésiculeux (lymphogonies de Benda). Les hématies nucléées forment de petits amas occupant les sinus ; les myélocytes éosinophiles sont très rares. Les mégalo-karyocytes sont assez nombreux ; quant aux macrophages qui, ainsi que l'on sait, sont répartis dans toute la rate sans systématisation particulière, ils sont essentiellement à l'état de repos, c'est-à-dire étalés sur les travées du tissu réticulé, ou tendus entre ces travées, ne montrant qu'un noyau vésiculeux, qu'il est impossible de différencier, en temps ordinaire, de l'endothélium. Leur protoplasme très aminci forme comme une sorte de vernis et dans son ensemble constitue une façon de plasmodium étalé sur les travées conjonctives.

La rate du cobaye nouveau-né comprend donc encore, suivant la conception de Dominici, un tissu myéloïde en voie de régression et un tissu lymphoïde en cours de progression évolutive. Ces deux tissus vont-ils également réagir sous l'influence des infections maternelles, la réaction ne portera-t-elle que sur l'un d'eux ; si la réaction porte surtout sur l'un des tissus, lymphoïde ou myéloïde, tous ses éléments réagiront-ils au même degré ?

Nos recherches ne nous ont jusqu'ici permis d'obtenir que des réactions du tissu lymphoïde de la rate¹.

La rate des descendants d'*animaux inoculés de tuberculose* nous a présenté dès la naissance une modification de ses éléments lymphoïdes².

La réaction est caractérisée par la multiplication de certains éléments mobiles du tissu splénique, les mononucléaires basophiles et, particulièrement, de deux variétés de basophile : l'une du type du grand mononucléaire basophile, l'autre de la plasmazelle. Dans ces rates, il existe donc une proportion relativement moindre de ces cellules que l'on appelle indifférentes parce qu'elles n'ont pas encore acquis leurs caractères différentiels spécifiques et, inversement, on rencontre un plus grand nombre de plasmazellen et de mononucléaires basophiles.

Au cours de l'*infection aiguë à pneumocoque* de la mère, la réaction fœtale est d'un type tout différent : il s'agit surtout d'une réaction des macrophages. Lorsqu'on examine les coupes, à première vue ce qui frappe l'œil, même à un faible grossissement, c'est la quantité exagérée d'hématies de toutes tailles, les unes normales, les autres fragmentées. C'est, de plus, la multiplication considérable de grandes formes de macrophages à l'état d'activité ; ces macrophages apparaissent en tous les

1. Une recherche incomplète faite sur le streptocoque tend pourtant à démontrer que le tissu myéloïde de la rate est susceptible de réagir sous l'influence de l'intoxication d'origine maternelle.

2. On verra ultérieurement que cette modification s'est montrée permanente et s'est précisée dans les cobayes de trois semaines nés de femelles tuberculeuses.

points de la coupe, mais prédominant d'une façon notable dans les sinus de la pulpe. Ils se montrent là avec une taille supérieure à celle des plus grands mononucléaires basophiles de la rate; ils ont un noyau vésiculeux clair arrondi, ou plutôt incurvé. Ces éléments sont bourrés d'hématies dont les unes continuent à présenter leurs caractères normaux, mais dont la plupart subissent un commencement de fonte ou de division fragmentaire. Ces hématies peuvent être conglomérées ou fusionnées entre elles formant (coloration éosine-orange-bleu de toluidine) des sortes de blocs à contour irrégulier. En certains points, elles semblent comme liquéfiées et le corps du macrophage prend une teinte homogène identique à celle qui pourrait caractériser l'hémoglobine dissoute. Ces hématies sont en voie de destruction, le fait semble évident, mais les transformations régressives ne sont pas poussées très loin. Les blocs de pigments ferrugineux que l'on rencontre sur la coupe sont peu volumineux. Cette réaction des *macrophages* est la note dominante; c'est une *réaction massive*, et si la rate subit d'autres modifications, elles sont si minimes qu'elles ne doivent pas nous arrêter.

Types de ces réactions. — Le foie, dans cette infection à pneumocoque, ne nous montre pas de modification appréciable en ce qui concerne la mise en activité et l'hypergenèse des éléments du tissu myéloïde. La rate ne présente pas non plus de modifications à ce point de vue spécial, mais nous savons qu'il peut se produire une dissociation de la rate et du foie en ce qui concerne la mise en activité des zones hématopoiétiques.

Il nous faut enfin insister sur un dernier ordre de faits : l'examen de la rate de nouveau-nés issus de femelles infectées par le bacille d'Eberth ne nous a jamais montré de réaction apparente. Or l'on sait combien est nette la réaction du tissu myéloïde du foie dans ce cas. L'interprétation d'un pareil fait est difficile ; néanmoins il est possible d'admettre que le foie, frappé en premier lieu par l'action des toxines, a fait tous les frais de la réaction. Quand, chez le lapin, on inocule directement dans le ganglion ou dans le tissu cellulaire une culture de bacille d'Eberth aux doses où l'on détermine la réaction normoblastique d'origine médullaire, celle-ci ne se produit pas (Dominici). Le ganglion a sans doute modifié le produit de culture de telle sorte que la moelle osseuse n'est plus suffisamment impressionnée pour réagir comme elle le fait, lorsque la toxine est directement introduite par voie veineuse.

Essayons maintenant d'envisager l'ensemble de ces réactions qui portent en même temps sur le foie et la rate.

Un fait important se dégage : *l'indépendance réactionnelle de certains tissus*. Nous avons vu le tissu myéloïde du foie entrer en réaction, tandis que le tissu lymphoïde de la rate restait inerte ; nous avons vu, au contraire, le tissu lymphoïde de la rate entrer seul en réaction au cours de l'infection à pneumocoques de la mère, tandis que le tissu myéloïde du foie ne réagissait pas (poussée de macrophages). Nous avons vu enfin qu'il peut exister une véritable dissociation fonctionnelle du tissu lymphoïde lui-même, puisque, au cours

de la septicémie à pneumocoques de la mère, les macrophages paraissent seuls incités à se multiplier et à détruire les globules rouges, tandis que les plasmazellen et les mononucléaires basophiles restaient indifférents. La tuberculose offre un type inverse, puisqu'au cours de cette infection, subaiguë il est vrai, la réaction macrophagique est nulle, tandis que toute l'action porte sur le mononucléaire basophile et la plasmazelle.

Ces faits ne nous permettent pas seulement d'opposer l'une à l'autre deux variétés de tissus, le tissu lymphoïde et le tissu myéloïde, en ce qui concerne leurs aptitudes réactionnelles; ils nous montrent encore qu'il existe une véritable indépendance fonctionnelle des éléments constitutants du même tissu : car les macrophages peuvent entrer en réaction d'une manière indépendante en dehors de toute mise en activité des mononucléaires et des plasmazellen, tandis que ceux-ci peuvent, inversement, réagir en dehors de toute mise en activité des macrophages. En ce qui concerne la réaction myéloïde du foie, nous voyons que la réaction peut porter sur les myélocytes basophiles et les hématies nucléées, mais la réaction n'atteint pas le mégakaryocyte. Nous sommes donc amené, au point de vue des modalités réactionnelles, à ne plus considérer seulement les variétés de tissus, mais les variétés cellulaires. En un mot, il existe des groupes cellulaires autonomes dont l'autonomie ne se manifeste pas seulement par certains caractères histologiques, mais par des aptitudes réactionnelles propres (Dominici).

Nous pouvons résumer cette étude de la façon suivante :

1° Sous l'influence des infections maternelles, alors même qu'aucun microbe ne peut être trouvé dans le sang fœtal, les appareils hématopoiétiques du fœtus peuvent entrer en réaction ; ce fait semble être la preuve du passage des substances toxiques microbiennes de la mère au fœtus ;

2° Le foie, organe qui est le premier touché, est aussi l'un des organes qui réagit le plus nettement ; ses réactions peuvent porter sur la totalité des éléments myéloïdes de son tissu, hématies nucléées et basophiles, ou sur l'un seulement de ces éléments. Mais il peut exister une réaction intense des autres organes hématopoiétiques, et surtout de la rate, alors que le tissu du foie semble rester inerte ;

3° Les réactions semblent variables suivant la toxine et la durée de son action.

CHAPITRE II

TROUBLES FONCTIONNELS DE LA CELLULE HÉPATIQUE

- I. Fonctionnement normal de la cellule hépatique du nouveau-né. — Les recherches de Boin, Garnier, Prenant, sur l'ergatoplasme.
L'ergatoplasme et le zymogène dans le foie du *nouveau-né humain*. — Les divers temps de l'activité cellulaire.
L'ergatoplasme et le zymogène dans le foie du cobaye nouveau-né. — Répartition topographique des cellules en activité.
Répartition de la graisse et du glycogène dans le foie du cobaye. — La graisse et le glycogène dans le foie humain.
- II. État du fonctionnement de la cellule hépatique chez les nouveau-nés issus de mères malades. — Recherches expérimentales; diminution du glycogène, augmentation de la graisse; diminution de l'activité cellulaire.
- III. Valeur de ces déviations fonctionnelles.

Les organes hématopoiétiques du fœtus sont donc susceptibles de réagir sous l'influence des substances toxiques qui se forment dans l'organisme maternel au cours des infections microbiennes. Mais ces substances toxiques peuvent ne pas limiter à ce seul processus leur action sur l'organisation fœtale. Les cellules des parenchymes glandulaires peuvent être atteintes à leur tour; elles peuvent l'être suivant deux modes principaux: dans le premier, la cellule est profondément altérée, elle est le siège d'une lésion définitivement acquise; dans le second, lorsque l'action des substances toxiques a été moins intense, il peut n'en résulter qu'un trouble fonctionnel qui entravera, pendant une durée variable, l'activité propre de l'élément glandulaire.

Dans ce chapitre, nous n'étudierons que les troubles fonctionnels de la cellule hépatique du foie du nouveau-né : la réaction cellulaire hépatique viendra ainsi s'opposer à la réaction hématopoiétique de l'organe.

Grâce aux recherches de MM. Boin, Prenant et Garnier, la conception générale de la sécrétion cellulaire s'est, en ces dernières années, modifiée. Le protoplasme a cessé d'être considéré comme la seule partie active de la cellule glandulaire. Le rôle joué par le noyau, méthodiquement étudié, a pu être mis en lumière. On a reconnu que le noyau présentait un aspect variable suivant le moment de la sécrétion cellulaire; d'autre part, on a constaté l'existence d'une portion différenciée du protoplasme à laquelle on a donné le nom d'*ergatoplasme* (« protoplasme supérieur » de Prenant). Cet ergatoplasme a été considérée comme l'intermédiaire nécessaire entre le noyau et le protoplasma non différencié dans les divers temps des phénomènes sécrétoires. Enfin il a été établi que l'ergatoplasme en se fragmentant et en se dissociant, se transforme en granulation de zymogène : ces grains de ferment vont à leur tour agir sur les substances contenues dans le reticulum ou entre les mailles du protoplasme et contribuer à la constitution du produit de sécrétion glandulaire. Aussi Garnier, dans son étude sur la glande sous-maxillaire, a-t-il pu poser les conclusions suivantes : « 1° Il existe « d'une façon constante dans les cellules glandulaires « séreuses des formations basales de cytoplasme diffé-
« rencié, ergatoplasme, apparentes seulement pendant

« la phase d'activité fonctionnelle; 2° au cours des phénomènes de sécrétion, le noyau participe au processus d'élaboration qui formera les grains de sécrétion et on aura à distinguer une phase nucléaire et une phase cellulaire. »

Les recherches de Garnier lui avaient permis de mettre en valeur l'ergatoplasme dans la cellule de l'acinus pancréatique de l'adulte. Nous l'avions rencontré à notre tour, avec Garnier, dans le pancréas du fœtus à terme. Nous avons essayé d'appliquer les mêmes techniques à l'étude du foie du nouveau-né : nous avons pu ainsi y retrouver l'ergatoplasme de Garnier.

Cellule hépatique du nouveau-né humain. — Pour donner une description complète de la cellule hépatique, il faut l'étudier successivement lorsqu'elle est à l'état de repos et lorsqu'elle entre en activité.

État de repos. — A l'état de repos, la cellule est beaucoup moins volumineuse qu'à l'état d'activité ; elle est arrondie ou polygonale. Son protoplasme est finement granuleux, souvent plus condensé à la périphérie qu'au niveau même du noyau. Aucune vacuole n'apparaît dans le protoplasme. Le noyau est relativement volumineux. Les filaments chromatiniens sont très délicats et très fins, les nucléoles sont au nombre de deux, trois ou quatre.

État d'activité. — La cellule hépatique est en état d'activité toutes les fois que l'on peut déceler dans son

protoplasme des formations ergatoplasmiques, quel que soit le stade d'évolution où ceux-ci se présentent.

a) *Début d'activité.* — La cellule est encore peu volumineuse, mais son noyau présente un réseau chromatinien tassé en un feutrage très dense, le protoplasme est nettement, dans son ensemble, acidophile; on ne voit encore aucun long filament ergatoplasmique, mais à la périphérie du noyau en un point correspondant à l'un de ses pôles, le plus souvent apparaissent de fins tractus à affinités basophiles : ils forment une sorte de bouquet qui, par l'une de ses extrémités, s'appuie sur la périphérie du noyau, qui, par l'autre, se perd dans le protoplasme cellulaire.

b) *Stade de l'ergatoplasme.* — La cellule est plus volumineuse. Le noyau est pauvre en chromatine, mais ses contours sont très nets. Le réseau chromatinien forme un fin réseau au milieu duquel se voient un ou deux nucléoles. L'ergatoplasme est maintenant entièrement formé : il se présente sous l'aspect de longs filaments, qui contournent la périphérie du noyau et s'épanouissent en fin pinceau vers la périphérie de la cellule, où leurs extrémités cessent d'être distinctes. A la fin de ce stade, l'ergatoplasme paraît émigrer vers la périphérie de la cellule, tout le corps protoplasmique de celle-ci contient parfois des fragments de filaments disposés d'une manière très irrégulière, mais entourant fréquemment les vacuoles du réseau protoplasmique où s'accumulent les produits de l'activité cellulaire; lorsque

cet aspect se montre nettement il existe déjà des grains de zymogène.

c) *Stade du zymogène.* — Le noyau s'est éclairci, il est parfois revenu sur lui-même et présente un aspect irrégulier tout spécial. Dans le protoplasme se voient de volumineuses granulations arrondies du volume d'un nucléole environ : tantôt ces granulations forment des amas plus ou moins serrés dans le protoplasme, tantôt elles sont disposées en série linéaire de manière à figurer encore l'aspect du pinceau ergatoplasmique. Remarquons le petit nombre des grains de zymogène au stade de l'ergatoplasme, l'abondance des grains au moment où disparaît l'ergatoplasme, la disposition des grains de zymogène en pinceau : ce sont ces faits qui permettent de dire que les granulations proviennent de la dissociation de l'ergatoplasme. Ajoutons qu'au moment où le pinceau ergatoplasmique semble gagner la périphérie cellulaire, on voit déjà des grains mêlés à ses filaments. Les grains sont d'ailleurs des formations qui peuvent persister dans certaines cellules à l'état de repos, notamment dans les cellules riches en gouttelettes graisseuses.

Dans cette description du foie humain, nous avons ordonné les divers aspects que présentent les cellules que l'on peut trouver dans une coupe du foie d'un nouveau-né. Pour pouvoir attribuer ces aspects à un stade différent du fonctionnement cellulaire, nous nous sommes appuyé sur la description si bien faite par Garnier pour les cellules des glandes séreuses. L'étude

du foie du cobaye nouveau-né nous permet de confirmer notre description. En effet, il semble qu'il y ait chez cet animal, au moment de la naissance, une systématisation très nette des lobules hépatiques; mais chez le jeune cobaye l'ergatoplasme est beaucoup plus difficilement visible que chez le nouveau-né humain. Les fibrilles sont moins longues, leurs contours sont plus diffus; seuls les grains de zymogène peuvent plus aisément être mis en valeur.

Nous ne reviendrons pas sur la description complète et méthodique de l'évolution de la cellule hépatique. Signalons seulement quelques caractères spéciaux de l'ergatoplasme chez le cobaye nouveau-né. Avant la formation de l'ergatoplasme, le noyau de la cellule, moins volumineux que celui des cellules hépatiques chez le nouveau-né humain, est formé d'un réseau chromatinien d'une extrême densité. Il s'éclaircit lorsque apparaît l'ergatoplasme; celui-ci se montre sous forme d'un feutrage de courtes fibrilles entourant quelquefois le noyau sur toute son étendue, mais plus souvent le coiffant à l'un de ses pôles. L'ergatoplasme ne diffuse pas largement dans la cellule comme chez le nouveau-né humain; il se résout en quelques grosses granulations arrondies qui émigrent vers la périphérie cellulaire. Lorsqu'on essaye de voir dans quelles régions des lobules hépatiques les formations ergatoplasmiques sont surtout abondantes, on arrive aux conclusions suivantes: la formation de l'ergatoplasme se montre déjà dans les cellules qui entourent la lumière de la veine sus-hépatique, mais à ce niveau les figures d'ergatoplasme sont

encore peu nombreuses. Au niveau des cellules plus éloignées, au sixième ou septième rang cellulaire à partir de la veine sus-hépatique, ces figures deviennent plus nettes et plus abondantes et les grains de zymogène sont plus volumineux et plus nombreux dans les cellules qui achèvent leur stade évolutif. Les figures ergatoplasmiques sont encore plus nombreuses au voisinage même de l'espace porte; là, toutes les phases de l'activité cellulaire sont plus marquées et toutes les figures plus démonstratives.

Au moment de la naissance, chez le cobaye, l'activité cellulaire paraît donc être d'autant plus intense qu'on s'éloigne davantage de la région de la veine sus-hépatique, elle est d'autant plus accentuée qu'on se rapproche davantage de la veine porte. Existe-t-il un rapport entre cette répartition topographique des cellules en activité et l'élaboration de certains produits par la cellule hépatique? Si l'on s'en tient à la graisse et au glycogène, faciles à déceler, la répartition de ces deux substances présente-t-elle quelque rapport avec celle des cellules en activité? Étudions donc la répartition du glycogène et de la graisse dans le foie du cobaye nouveau-né.

a) *Fonction glycogénique.* — A un faible grossissement, la systématisation topographique du glycogène est très nette. Le foie traité par la gomme iodée est tacheté de larges macules brunâtres, très riches en glycogène. Cette réaction est surtout accusée à la périphérie des veines sus-hépatiques, tandis qu'elle est peu mar-

quée autour des espaces portes. A un plus fort grossissement, on voit qu'il existe constamment quelques cellules glycogénées au voisinage des espaces portes; mais le glycogène est moins abondant dans ces cellules que dans celles qui sont au pourtour de la veine sus-hépatique. Dans la région qui avoisine la veine sus-hépatique, la première assise cellulaire, celle qui arrive au contact même de la veine sus-hépatique, présente au maximum la teinte acajou caractéristique, mais la quantité du glycogène diminue à partir de la cinquième ou sixième assise cellulaire; au contraire, on aperçoit dans le protoplasme cellulaire des vacuoles régulières d'autant plus volumineuses qu'on s'éloigne davantage de la veine sus-hépatique, ces vacuoles correspondent à des gouttelettes grasses. En dehors de cette disposition pour ainsi schématique du glycogène, il faut noter qu'on trouve de point en point, dans des régions du lobule où le glycogène est peu abondant, de véritables trainées formées de cellules riches en glycogène¹.

b) *Fonction adipogène.* — Le foie du cobaye nouveau-né est normalement gras, il possède donc une fonction adipogène comme il a une fonction glycogénique. A un faible grossissement et sur une coupe fixe à l'osmium, la graisse se montre avec son abondance maxima au contact même de l'espace porte, elle est au

1. Nous avons fait le plus souvent l'étude de cette fonction sur des coupes fixées à l'alcool à 95° et montées à la gomme iodée (technique de M. Brault). On précipite ainsi le glycogène dans la cellule, mais le procédé permet de faire très facilement les descriptions topographiques.

contraire très peu abondante dans la région de la veine sus-hépatique.

A un fort grossissement, on constate que les cellules absolument dépourvues de granulations graisseuses sont très rares; on en trouve pourtant quelques-unes au voisinage de la veine sus-hépatique. Mais à mesure que l'on s'éloigne de la veine sus-hépatique, la richesse en graisse des cellules augmente, les fines gouttelettes sont remplacées par de grosses gouttes atteignant ou dépassant le volume du noyau, parfois même la confluence se produit et le reticulum protoplasmique devient très difficilement visible.

Sur une coupe du foie fixé par l'alcool osmié puis traitée par la gomme iodée, on peut comparer la distribution de la graisse et du glycogène : on constate que la teinte acajou qui caractérise le glycogène va en dégradant de la veine sus-hépatique à la veine porte, la teinte noire qui caractérise la graisse va au contraire en s'accroissant de la veine sus-hépatique à la veine porte. A un fort grossissement on peut voir : 1° qu'il y a des cellules dépourvues de graisse et de glycogène; 2° que la graisse peut coexister dans une même cellule avec le glycogène; 3° que dans ces cellules, à contenu mixte, la graisse et le glycogène sont généralement en proportions inverses; 4° que la graisse se montre en général à l'état de gouttelettes, tandis que le glycogène est à l'état de diffusion dans le reticulum protoplasmique¹.

1. Il importe de noter des groupes cellulaires d'un aspect très typique. Par l'action du bleu polychrome simple ou combiné au kern-

Graisse, glycogène et ergatoplasme du foie humain.

— Il est peu de questions qu'il soit aussi difficile de traiter. Chez le cobaye nouveau-né, nous avons pu être guidés dans notre étude par la topographie fonctionnelle très nette du foie au moment de la naissance. Il n'en est plus de même chez l'homme, et il devient fort malaisé de trouver dans les coupes des points de repère suffisants. L'étude simultanée du glycogène de l'ergatoplasme et de la graisse n'a pu être régulièrement faite par nous que dans un seul cas : il s'agissait de l'autopsie d'un fœtus de six mois, né d'une femme éclamptique. Dans ce cas, où il existait d'ailleurs des lésions cellulaires, la coupe du foie était uniformément glycogénée, et nous n'avons trouvé en aucun point les volumineux éléments avec surcharge graisseuse que nous rencontrons dans le foie normal du cobaye. Aucune formation ergatoplasmique ne pouvait être décelée, mais les grains de zymogène étaient très abondants. Nous mettrons en parallèle de ce fait un autre cas où, chez un fœtus de six mois né d'une mère arrivée au troisième septennaire de la fièvre typhoïde, nous avons trouvé toutes les cellules hépatiques en état de surcharge graisseuse.

schwarz sur les coupes de foie fixé à la liqueur de Flemming, on voit qu'il existe aux confins du lobule des groupements constitués par des cellules spéciales. Leur réseau protoplasmique présente de larges mailles arrondies, limité par des trabécules qui se colorent en violet par le bleu polychrome, en bleu par le bleu polychrome combiné, en rouge par la safranine. La coloration de ces cellules tranche donc sur celles des cellules voisines. Dans les mailles du réseau se voient des grains de graisse irréguliers à contours diffus ; nous ne pouvons dire s'ils sont au stade de formation ou au stade de destruction ; cette dernière hypothèse est pourtant plus vraisemblable.

Devons-nous donc maintenant admettre que la graisse soit normale dans le foie du nouveau-né humain ? Il nous manque, pour pouvoir répondre à cette question, d'avoir pu étudier le foie d'un enfant à terme normal. Nous croyons pourtant pouvoir dire, en nous basant sur les faits d'histologie animale que nous avons analysés, qu'il est probable, sinon certain, que le foie du nouveau-né contient une certaine quantité de graisse. Cette graisse se présenterait sous forme de grosses gouttelettes bien différentes des fines granulations que l'on trouve dans les cellules atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse.

Lésion des cellules hépatiques et ergatoplasme. — Nous avons, au cours de ce travail, abordé l'étude histologique de plusieurs cas où les lésions du foie du nouveau-né paraissaient manifestes : dégénérescences granulo-graisseuses, grandes surcharges graisseuses, nécroses cellulaires. Nous devons maintenant nous demander quelles sont les modifications que subit l'ergatoplasme dans les cellules malades. Cette question revient à celle-ci : la cellule hépatique malade conserve-t-elle encore son fonctionnement ordinaire ?

Dans un foie atteint de surcharge graisseuse poussée à son maximum, foie d'un descendant d'éclampsique, nous n'avons pu mettre en valeur ni filament ergatoplasmique ni zymogène.

Dans un foie atteint de lésions cellulaires aiguës, dégénérescence hyaline, foie provenant également d'un descendant d'éclampsique, nous avons trouvé plusieurs

types cellulaires. Dans les cellules qui étaient peu altérées, le noyau volumineux pauvre en chromatine, pourvu de deux nucléoles apparaît comme une vacuole claire au milieu d'un protoplasme à mailles arrondies et finement réticulées. Ces cellules ne contiennent pas trace d'ergatoplasme. Dans les cellules en voie de dégénérescence, le protoplasme a un aspect tout spécial : sur les coupes colorées au bleu polychrome il se montre finement strié, mais il ne contient ni zymogène ni ergatoplasme ; dans les cellules entièrement nécrosées, le protoplasme n'est plus colorable et ne présente aucune différenciation.

Dans un foie provenant d'un nouveau-né issu d'une mère atteinte d'endocardite à pneumocoques, nous trouvons des cellules en dégénérescence granulo-graisseuse, leur noyau est en chromatolyse¹, mais à côté de ces cellules s'en trouvent d'autres qui sont normales et possèdent une intégrité fonctionnelle parfaite.

Nos *recherches expérimentales* ont porté sur l'infection par le bacille d'Eberth, le bacille de Koch et le pneumocoque. Au cours de ces trois séries d'expériences nous avons toujours déterminé : 1° la *diminution du*

1. Il importe de bien distinguer ces processus. L'ergatoplasme ne se montre jamais sous l'aspect de boules à affinités basophiles situées au voisinage d'un noyau décoloré. Au moment de l'émission de l'ergatoplasme, le noyau est toujours surchargé en chromatine, mais il ne prend jamais ni la coloration massive, ni les apparences métachromatiques, ni l'aspect vacuolaire que l'on rencontre dans la chromatolyse. La difficulté peut devenir d'autant plus grande que dans un foie malade on rencontre parfois côte à côte une cellule en chromatolyse et un élément en pleine activité d'évolution.

glycogène, diminution particulièrement accentuée dans l'infection par le pneumocoque ; 2° une *augmentation de la graisse* qui, d'ailleurs, ne se présente plus sous son aspect normal. Dans l'infection à pneumocoque et dans celle à bacille d'Eberth, quelques cellules ont pris, de plus, le type de la dégénérescence granulo-graisseuse.

Les figures ergatoplasmiques étaient presque absentes dans tous les foies en surcharge graisseuse ; les grains de zymogène que l'on trouve si souvent dans les cellules graisseuses normales étaient presque toujours absents dans ces cellules altérées. En résumé, nous avons quelquefois obtenu une dégénérescence cellulaire, mais nous avons observé plus souvent un arrêt fonctionnel de la cellule.

Valeur de la diminution du glycogène dans le foie du nouveau-né. — Nous avons vu que le foie du nouveau-né montre manifestement à l'examen histologique le plus rapide deux fonctions fondamentales : la fonction adipogène et la fonction glycogénique.

Nous sommes donc en droit de dire que le fonctionnement de la glande hépatique est défectueux chaque fois que nous voyons survenir une anomalie dans l'une de ces fonctions. L'étude expérimentale que nous avons faite nous permet d'aborder nettement la question. Chez l'animal en expérience, nous n'avons jamais vu une diminution de la quantité de graisse que contient normalement le foie, nous avons presque toujours vu une augmentation de la graisse. Chez les animaux en expérience nous n'avons jamais observé l'intégrité de

la fonction glycogénique. Le plus souvent la quantité de glycogène de l'organe s'est montrée réduite dans sa totalité. Les portions glycogénées étaient moins étendues et les cellules étaient elles-mêmes moins riches en glycogène; d'autre part, lorsque les cellules qui entouraient la veine sus-hépatique se sont montrées pauvres en glycogène, elles se sont également montrées dépourvues des deux éléments que nous considérons comme d'importance fondamentale dans le fonctionnement de la cellule, ergatoplasme et granulations zymogène. Nous sommes ainsi amenés à considérer que la diminution du glycogène indique une tare physiologique cellulaire.

Quelle en est l'importance?

Le foie du nouveau-né est normalement riche en glycogène, mais il ne tarde pas à perdre une partie de cette substance; le glycogène peut être ainsi envisagé comme une réserve nutritive. Bien plus, on peut admettre que cette réserve joue un rôle important dans la nutrition et dans la calorification du nouveau-né. Dès lors on est conduit à penser que dans les cas où le foie se trouve privé de sa réserve nutritive et thermogénétique, dans les cas où il devient inapte à former de nouvelles réserves de glycogène, la nutrition et la thermogénèse de l'enfant peuvent se trouver troublées. C'est en partant de cette idée que nous avons essayé très récemment, dans le service des débiles, à la Maternité, de donner du glucose aux enfants avant terme et aux descendants de mères malades. Ce traitement, entrepris sous la surveillance de M. Porak, semble

devoir donner de bons résultats. Les augmentations de poids ont été plus rapides chez tous les enfants qui ont été soumis à cette sorte de suralimentation. Nous avons quelquefois déterminé un relèvement définitif de la courbe de poids de certains enfants dont l'état restait stationnaire depuis quelque temps. Néanmoins ces recherches ont été entreprises pendant une période trop courte pour que l'on puisse porter un jugement définitif sur leur importance.

Valeur de la surcharge grasseuse. — Les modifications quantitatives du glycogène ne sont pas le seul côté de cette description qui nous permette de pénétrer dans l'étude de la nutrition du nouveau-né. Quelle opinion convient-il d'avoir sur la surcharge grasseuse si fréquente dans le foie des nouveau-nés que nous avons examinés? Il faut sans doute établir une distinction importante; on ne saurait placer sur le même plan la surcharge grasseuse et la dégénérescence granulo-grasseuse. La surcharge grasseuse n'est constituée, si l'on s'en rapporte aux données classiques, que par l'emmagasinement d'une quantité plus ou moins considérable de grasse dans un parenchyme normal; la cellule même n'est pas touchée dans son fonctionnement et le noyau ne présente aucune altération. Dans la dégénérescence granulo-grasseuse, il existe, au contraire, souvent des lésions du noyau et toujours une altération du protoplasme lui-même. Expérimentalement, nous avons rencontré la dégénérescence granulo-grasseuse dans plusieurs cas d'intoxication aiguë. Mais la

surcharge graisseuse elle-même, comment convient-il de la comprendre? Expérimentalement, nous l'avons rencontrée chez les descendants de cobayes tuberculisés ou infectés par le pneumocoque ou le bacille d'Eberth; en pathologie humaine, nous l'avons très fréquemment observée non pas seulement chez les descendants des tuberculeux, mais à la suite d'intoxications maternelles graves telles que l'éclampsie, par exemple. S'agit-il donc, dans ces observations, d'une simple modification d'aspect, contingente, pour ainsi dire, de la cellule, ou cette surcharge graisseuse est-elle liée à des modifications réelles du fonctionnement cellulaire? Nous devons insister pour obtenir la solution de cette question sur un fait d'une extrême importance : c'est l'état de repos évident de la cellule en surcharge graisseuse. Nous avons montré que la cellule normale pouvait être grasse et que cette fonction adipogène était dévolue d'une manière bien précise à certains éléments du foie chez le nouveau-né. Mais nous avons montré aussi que cette graisse se trouve dans des éléments essentiellement actifs. Dès les premiers jours de la naissance, on voit en effet disparaître la graisse, tandis que le foie se montre uniformément glycogéné. Si donc la cellule, en l'état de surcharge graisseuse, ne peut plus fonctionner normalement, si elle ne contient plus ni ergatoplasme ni zymogène, elle sera incapable de transformer sa graisse en glycogène, le foie du nouveau-né riche en réserves nutritives ne pourra pourtant plus livrer ces réserves à la consommation. Il restera en surcharge graisseuse.

Nous tirons donc de cette étude les conclusions suivantes :

1° Le foie du nouveau-né est caractérisé au point de vue topographique et fonctionnel par sa richesse en graisse et en glycogène ;

2° L'élaboration de ces substances se fait par l'intermédiaire de l'ergatoplasme, protoplasme hautement différencié ;

3° A côté des lésions suraiguës de la cellule hépatique aboutissant à des processus de chromatolyse ou de plasmolyse, il en est d'autres qui altèrent le fonctionnement de l'organe en entravant l'élaboration et la mise en activité de l'ergatoplasme ;

4° La surcharge graisseuse, la diminution du glycogène semblent le résultat de ce trouble fonctionnel de la cellule hépatique. Expérimentalement, les infections et intoxications graves des générateurs aboutissent à cette déviation physiologique chez le nouveau-né. Les grandes surcharges graisseuses sont, en pathologie humaine, très fréquentes chez les nouveau-nés issus d'une mère infectée ou intoxiquée ;

5° Le nouveau-né qui, sous l'influence d'une infection maternelle, perd une partie de son glycogène ou ne peut plus transformer sa graisse hépatique, se trouve dans des conditions anormales au point de vue de sa nutrition et de sa thermogénèse.

CHAPITRE III

ÉVOLUTION DES RÉACTIONS DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES ET DES TROUBLES FONCTIONNELS DE LA CELLULE HÉPATIQUE

Méthode de recherche.

Évolution de la rate et du foie du cobaye normal. — Réactions hémato-
poiétiques persistantes de la rate quinze jours après la naissance.

Disparition des réactions du tissu myéloïde hépatique. — Persistance
des surcharges graisseuses de la cellule hépatique. — Faits
expérimentaux et cliniques.

Sous l'influence des infections et des intoxications de la mère, le nouveau-né peut présenter au jour même de sa naissance des troubles fonctionnels de ses appareils glandulaires et des réactions de ses organes hémato-
poiétiques. S'agit-il de lésions organiques susceptibles d'évoluer ou de tares passagères appelées à entrer immédiatement en régression? Pour étudier cette question, nous avons employé les procédés d'expérimentation suivants :

Comme le cobaye met le plus souvent bas trois petits, nous avons toujours sacrifié un premier petit au moment même de la naissance; le deuxième petit a été sacrifié huit jours après et nous avons laissé vivre le

1. Pour éviter toute cause d'erreur, nous avons le plus souvent soumis les cobayes nouveau-nés à l'allaitement artificiel; dans quelques cas seulement, nous avons pu donner les petits d'une mère malade à une mère saine qui se trouvait elle-même en période de lactation.

troisième petit jusqu'au quinzième jour. Allions-nous donc trouver chez le deuxième et le troisième petit des organes normaux ou modifiés dans leur structure ?

Cobaye. Rate. — La rate du cobaye au quinzième jour présente un aspect sensiblement différent de celui qu'elle offrait à la naissance. L'extension du système folliculaire l'emporte sur celle de la pulpe, et les follicules offrent déjà leur caractère typique. On peut ainsi résumer les modifications de structure du *follicule* : ordination nette des travées conjonctives, disposées concentriquement par rapport à l'artère centrale ; — prédominance des petits éléments vers le centre du follicule ; présence à ce niveau de cellules indifférentes, c'est-à-dire ne pouvant pas être caractérisées au point de vue de la terminologie autrement que comme cellules embryonnaires. A la périphérie du follicule on reconnaît nettement : 1° les grandes lymphogonies de Benda avec leur protoplasme basophile et leur noyau vésiculeux ; 2° les mononucléaires ordinaires et quelques plasmazellen à protoplasme très basophile et à noyaux ponctués de gros grains de chromatine. A côté de ces éléments on trouve des macrophages, dont les noyaux très pâles sont plongés dans un protoplasma à peine différencié (forme de repos). Dans la *pulpe*, la cavernisation est plus marquée qu'à la naissance et les sinus sont élargis par rapport aux travées qui les séparent. D'autre part, les éléments myéloïdes, dont nous avons signalé la présence dans la pulpe, sont en voie de régression, tandis que l'on trouve un plus grand nombre de macrophages à

l'état d'activité. Ces éléments ont englobé dans leur protoplasme des hématies et des polynucléaires auxquels ils font subir de multiples transformations.

Foie. — Tandis que la rate évolue nettement vers le type lymphoïde, le foie perd rapidement également sa structure myéloïde, les capillaires se rétrécissent; les hématies nucléées disparaissent ainsi que les myélocytes basophiles et les mégakaryocytes (cellules géantes).

Le foie a dès lors perdu son rôle hématopoïétique : les capillaires renferment des hématies du type ordinaire, quelques polynucléaires et un nombre peu considérable de petits mononucléaires : c'est la constitution habituelle du sang du cobaye de quinze jours. Par contre, le tissu conjonctif des espaces portes s'est épaissi, les travées cellulaires se sont ordonnées et l'organe a pris la topographie qu'il doit conserver chez l'adulte; la cellule hépatique elle-même a cessé de présenter son aspect clair et vacuolaire, son protoplasma est devenu granuleux comme chez l'animal adulte; le noyau est plus petit, plus riche en chromatine qu'il ne l'est chez l'animal nouveau-né et, point fort intéressant, les figures de karyokinèse, qui sont si rares chez le nouveau-né, ont reparu ici avec une extraordinaire abondance¹.

Cette modification d'aspect correspond à un change-

1. D'après M. Renault (Congrès de 1900, section d'histologie), les cellules glandulaires se multiplient par division indirecte de leur noyau lorsque leurs fonctions vont changer. La division directe est le mode de reproduction lorsque la cellule continue à sécréter les mêmes substances.

ment de fonction ; le foie du cobaye de quinze jours a perdu, lorsqu'il est normal, sa fonction adipogène : dans le foie du nouveau-né, nous avons trouvé du glycogène autour de la veine sus-hépatique, de la graisse autour des espaces portes ; chez le cobaye de quinze jours au contraire, il n'y a plus de graisse et la topographie du glycogène s'est modifiée¹.

Ainsi chez le cobaye la rate perd, au cours des quinze premiers jours, son type myéloïde pour évoluer vers le type lymphoïde ; les éléments basophiles (mononucléaires et plasmazellen) augmentent de nombre à la périphérie du follicule, dans le cordon folliculaire² et dans la pulpe ; le macrophage entre en activité et commence à englober des globules rouges. Quels troubles pourra donc subir cette évolution ?

Sur les cobayes de quinze jours nés de *mères tuberculeuses*, la réaction en mononucléaire basophile et en plasmazellen que l'on rencontrait déjà à la naissance a continué et s'est encore accrue ; ce n'est plus seulement à la périphérie du follicule que l'on rencontre quelques rares amas de ces éléments, mais les éléments du follicule tout entier évoluent vers ces types bien définis ; les

1. Il nous est très difficile de dire comment se fait l'évolution du foie du nouveau-né humain ; la plupart des pièces que nous avons examinées provenaient d'enfants qui avaient vécu quinze jours, il est vrai, mais qui étaient nés avant terme, ou qui avaient succombé à des infections. Nous ne savons donc pas comment se fait la régression du tissu myéloïde du foie lorsque l'enfant est né à terme ; nous pensons seulement que cette régression se fait avec une extrême lenteur : sous l'influence d'une infection, cette régression peut d'ailleurs s'arrêter, les mégalo blastes et les normoblastes se multiplient et l'appareil hématopoïétique du foie entre à nouveau en fonctionnement.

mêmes modifications se rencontrent dans le cordon folliculaire et au niveau de la pulpe ; il ne s'agit pas seulement d'une transformation des éléments de l'organe, c'est une modification réelle de l'évolution des cellules mobiles de la rate ; c'est ainsi qu'on trouve sur les coupes tous les éléments de transition entre le mononucléaire basophile et la plasmazelle et qu'on voit le mononucléaire basophile subir une transformation morphologique des plus importantes : celle qui caractérise son passage à la forme de myélocite basophile ; son protoplasme devient encore plus homogène, l'état grenu qui existe dans le corps de quelques éléments disparaît, l'affinité basophile du protoplasme augmente, la chromatine du noyau est moins condensée et prend un aspect diffus ; en un mot, il existe entre ces éléments, les grands mononucléaires basophiles ordinaires et les myélocites du type le plus pur, toutes les transitions. Mais l'évolution de l'élément basophile dans ces rates s'arrête au stade du myélocite basophile, le myélocite basophile ne se transforme pas en myélocite neutrophyle.

Chez les cobayes descendants d'une mère infectée d'une manière suraiguë par le *pneumocoque*, le fait capital a été la persistance, au quinzième jour, de la réaction macrophagique que l'on rencontrait au moment même de la naissance ; les sinus de la rate chez le nouveau-né étaient alors bourrés d'éléments caractérisés par leurs noyaux clairs arrondis, ou incurvés en U ; le corps de ces macrophages, très développé, était rempli de globules rouges qui se présentaient soit avec leur aspect normal, soit avec des contours estompés, soit enfin sous

l'aspect qui semble caractériser l'hémoglobine liquide ; à ce moment, les blocs ferrugineux de la rate étaient très peu nombreux, car il s'agissait d'une infection récente (quinze heures) et la pigmentation ferrique n'avait pas encore eu le temps de se produire. Au quinzième jour, le cobaye présente encore une réaction *macrophagique* intense au niveau de la rate : les sinus spléniques sont encore bourrés de macrophages qui contiennent des globules rouges à tous les stades de désintégration ; mais il résulte de cette réaction persistante un fait caractéristique : il s'est produit une pigmentation ferrugineuse très marquée des macrophages qui ont recueilli les globules rouges englobés ou non, au moment de leur destruction.

En présence de ces deux faits expérimentaux si précis : persistance de l'évolution basophile de la rate chez les descendants de femelles tuberculisées, persistance de la réaction macrophagique chez les descendants de femelles infectées par le pneumocoque, deux explications peuvent être proposées¹. On est en droit de se demander s'il s'agit d'une *persistance d'action du poison* qui avait passé de la mère au fœtus, ou bien s'il s'agit d'une *modification dans l'évolution des éléments cellulaires*.

Quoi qu'il en soit, ces deux cas, par leur netteté, possèdent une grande valeur : ils sont les seuls où nous ayons rencontré une réaction hématopoiétique persis-

1. Les cultures des organes des petits dans ces deux cas sont restées stériles.

tant après la naissance. Jamais, même dans les cas où la réaction chez le nouveau-né avait été très intense, nous n'avons vu une modification du tissu myéloïde du *foie* persister chez le troisième petit; c'est-à-dire quinze jours après la naissance. Peut-être ce fait semblera-t-il explicable si l'on pense que le tissu myéloïde du foie entre en régression dès la naissance. La *rate* du nouveau-né continue au contraire à évoluer, peut-être ce fait permet-il de comprendre comment cet organe est le seul où nous ayons rencontré des réactions hémato-poiétiques quinze jours après la naissance.

Le foie du cobaye nouveau-né est à la fois riche en graisse et en glycogène, la graisse est surtout localisée dans la région périportale, le glycogène dans la région péri-sus-hépatique; nous savons que dans la cellule hépatique on rencontre des formations ergatoplasmiques qui sont la preuve de l'activité de la cellule lorsqu'elle se charge de ces deux substances, graisse et glycogène. Cette graisse normale dans le foie du nouveau-né doit être considérée comme une réserve nutritive et comme un des facteurs de la thermogenèse; mais sa présence dans le foie est passagère. En effet, toute cette graisse va se transformer en glycogène dans les 48 heures qui suivront la naissance et elle constituera ainsi une source de chaleur animale. Dans le foie des descendants de *mère tuberculeuse* la disparition de la graisse se fait toujours très lentement et le foie reste pauvre en glycogène. Ce fait s'explique par une autre constatation. Dans la cellule hépatique du cobaye né de mère tuberculeuse,

les formations ergatoplasmiques sont extrêmement peu nombreuses, et les granulations de zymogène sont très rares : *au moment de la naissance*, la graisse dans le foie du jeune cobaye né de mère tuberculeuse se présente d'ailleurs avec un aspect caractéristique. Cet aspect n'est pas celui de la graisse que l'on rencontre dans le foie de cobaye nouveau-né, issu de femelles intoxiquées par l'alcool ou par le pneumocoque.

En pathologie humaine, nous n'avons pu faire l'étude complète que d'un seul cas ; il s'agissait d'un enfant né d'une mère atteinte de *tuberculose pulmonaire* au troisième degré ; l'enfant vécut six jours. Pendant ces six jours, son poids diminua de 300 grammes, sa température resta constamment aux environs de 35° ; dès sa naissance, il avait présenté un subictère qui persista jusqu'au jour de la mort.

L'examen des coupes histologiques du foie démontra qu'il existait une surcharge graisseuse très considérable nettement localisée dans la région périportale. C'est là un fait d'une grande importance qui a sans doute la même valeur que les surcharges graisseuses persistantes qu'on peut rencontrer chez le cobaye de quinze jours né d'une mère tuberculeuse¹.

Au point de vue hématologique, le foie, dans ce cas, présentait un type bien spécial ; c'était la persistance d'un nombre considérable d'hématies nucléées :

1. La cellule hépatique humaine peut, à la naissance, contenir de la graisse, mais jamais cette graisse n'affecte une topographie aussi nette que chez l'animal, elle n'est point systématisée dans la région périportale.

les unes situées dans les îlots globulo-formateurs où se montraient de très nombreuses figures de karyokinèse; les autres à l'intérieur des capillaires hépatiques. Dans la lumière des capillaires, on rencontrait également un très grand nombre de *macrophages* en activité; ces éléments, très volumineux, étaient bourrés de globules rouges en voie de désintégration; quelques éosinophiles se voyaient dans le tissu conjonctif de l'espace porte. Dans ce cas, il existait donc une réaction manifeste des hématies nucléées, réaction caractérisée par leur multiplication; quant à la réaction macrophagique, elle était certainement récente, puisque aucun macrophage ne contenait d'hématie en état de destruction complète.

Nous sommes arrivés à établir ainsi que les réactions des organes hématopoiétiques ne subissaient pas constamment la même évolution. Chez le cobaye, où le *foie* est, au moment de la naissance, prêt de perdre son activité hématopoiétique, les réactions disparaissent rapidement. Nous pensons, au contraire, que dans le foie du nouveau-né humain les réactions persistent tout au moins pendant les premières semaines de la vie, parce que l'organe conserve encore quelque temps les propriétés globulo-formatrices qu'il possédait pendant la vie fœtale. Dans la *rate*, qui est un organe en évolution, les réactions les plus intenses peuvent persister pendant au moins quinze jours; parfois même elles se précisent lorsque le nouveau-né avance en âge.

Les troubles fonctionnels de la cellule hépatique,

importants, alors même qu'ils sont passagers, peuvent rester permanents; la cellule hépatique évolue alors vers le type de la surcharge graisseuse.

Ces diverses réactions possèdent un intérêt très réel. Il est impossible de ne pas faire jouer un rôle important à la réaction macrophagique permanente, dans l'évolution d'un certain nombre d'anémies infantiles. Il est très remarquable de voir que la rate des descendants de tuberculeux présente une structure analogue à celle décrite par Dominici, dans la rate des tuberculeux eux-mêmes. Enfin, dans nos cas cliniques, nous avons toujours vu la débilité persistante, l'impuissance à augmenter de poids, l'hypothermie, la mort rapide survenir chez le nouveau-né porteur de lésions fonctionnelles de la cellule hépatique.

CHAPITRE IV.

LÉSIONS ORGANIQUES CONGÉNITALES

Les néphrites congénitales chez les fœtus nés d'éclampsiques, issus de mère atteinte de néphrite chronique, d'alcoolisme chronique.

Les lésions organiques du foie ; — foie, vacuolaires ; — surcharge graisseuse ; — dégénérescence granulo-graisseuse ; — dégénérescence hyaline ; — valeur de ces altérations organiques.

Localisation des lésions dans l'organisme du fœtus ; — fréquence des lésions hépatiques ; — rareté des lésions rénales.

Sous l'influence des infections et intoxications maternelles, les organes hématopoiétiques du fœtus entrent en réaction, et certains organes glandulaires, tels que le foie, subissent des perturbations fonctionnelles. A côté de ces phénomènes souvent transitoires existe-t-il des lésions cellulaires congénitales assez importantes pour entrer difficilement en régression et pour faire du nouveau-né non pas un débile ou un convalescent mais un malade ; la maladie congénitale du nouveau-né a-t-elle pour base des lésions identiques à celles qui doivent exister dans l'organisme maternel ?

Ici encore les recherches sont difficiles. Une lésion du foie ou des reins, chez un nouveau-né qui a vécu plusieurs jours, peut, quelle que soit sa netteté, prêter à la controverse ; alors même quel'enfant n'a semblé présenter dans les jours qui suivent sa naissance aucune trace d'infection, on peut se demander si les lésions organiques constatées à l'autopsie ne résultent pas d'une

infection terminale surajoutée. Cette difficulté est si considérable qu'elle nous a fait rejeter toute une série de cas qui, au premier abord, semblaient des plus intéressants. Aussi n'avons-nous étudié dans ce chapitre que les cas où la mort du nouveau-né était survenue le jour même de la naissance. D'une manière tout à fait exceptionnelle, nous avons retenu quelques observations d'enfants ayant vécu deux ou trois jours, parce que nous trouvions une lésion si profonde qu'il nous était impossible d'admettre qu'elle s'était entièrement constituée pendant la courte durée de la vie extra-utérine; force nous était de penser qu'elle s'était produite sous l'influence et par l'action de la maladie maternelle, pendant la grossesse.

Néphrites congénitales.

Néphrites congénitales. — Nous avons rencontré trois fois d'importantes lésions du rein. Le premier de nos cas se rapporte à un descendant d'albuminurique; le deuxième à un descendant d'éclamptique; le dernier à l'enfant d'une alcoolique; cet enfant avait vécu deux jours. Les enfants étaient nés à terme dans ces trois cas.

Dans le premier cas à côté, d'un grand nombre de *glomérules* qui présentent leur aspect ordinaire, on doit distinguer un tiers environ des glomérules qui montrent des altérations pathologiques des plus caractéristiques. En certains points des coupes, le glomérule et la capsule de Bowmann sont séparés par un espace semi-lunaire dans lequel se trouve accumulée une masse finement granuleuse colorable en gris par l'osmium, en rose très clair par l'éosine. Cet exsudat périglomérulaire est d'autant plus net qu'il comprime la couche des éléments cellulaires formant la périphé-

rie du glomérule, de telle sorte que ces cellules sont aplaties et disposées parallèlement à la surface au lieu d'avoir leur disposition ordinaire en palissade; parfois la distance entre le glomérule et la capsule devient très grande, il se forme une large cavité remplie d'un exsudat abondant, constitué par des amas irréguliers d'une substance réfringente qui prend fortement l'éosine. Sur certains points, il existe de petites hémorragies intra et extra-capsulaires. Les *tubes contournés*, dans un grand nombre de régions, présentent des lésions importantes; sur les préparations faites à l'osmium chromé, on voit à la base des éléments cellulaires de nombreuses et très fines granulations graisseuses situées dans un protoplasme granuleux lui-même; les épithéliums de ces tubes ont des contours mal délimités; du côté de la lumière tubulaire, ils se terminent par une surface irrégulière et abrasée. Dans la lumière du tube contourné, il existe un exsudat qui se présente sous l'aspect de sphérules arrondies colorées en gris clair par l'osmium. La dégénérescence granulo-graisseuse se retrouve, mais sur des espaces très limités au niveau de la branche large de l'*anse de Henle*; enfin on peut voir des tubes à lumière étroite et arrondie (branches ascendantes Henle) dans lesquels se trouve la surface de section d'un cylindre hyalin vivement coloré par l'éosine. En résumé, hémorragie et exsudat dans les cavités glomérulaires, dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums des tubes contournés et des branches larges de l'anse de Henle, présence de cylindres dans les tubes du rein, tels sont les caractères histologiques de la lésion du rein dans ce premier cas.

La malade, dont l'enfant a fait l'objet de cette étude, n'avait pas présenté d'éclampsie au cours de sa grossesse et elle avait une *néphrite chronique*. L'observation suivante se rapporte au descendant d'une femme atteinte d'éclampsie, elle se rapproche dans une certaine mesure de la précédente, mais elle s'oppose à elle par le caractère suraigu que présentent les lésions du rein.

A un faible grossissement, ce qui semble dominer dans ce rein, ce sont les lésions congestives ou plutôt hémorragiques. Les foyers sont surtout abondants au niveau de la substance corticale; ils sont localisés le plus souvent dans la zone périglomérulaire et épargnent presque totalement les colonnes de Bertin. Sous leur aspect le plus typique, ces foyers hémorragiques forment de petits lacs sanguins, au milieu desquels se trouvent encore situés les glomérules et les tubes contournés. Ces foyers, diffus, répartis çà et là sans systématisation apparente, donnent l'impression de capillaires énormément distendus. — Quelques *glomérules* présentent une capsule de [Bowmann] très épaissie. Tandis que cette capsule est en général très mince et à peine visible chez le nouveau-né, elle possède dans ce cas une épaisseur très notable et paraît constituée par plusieurs couches de tissu fibreux. Au niveau des foyers hémorragiques, le type des glomérules est parfois très modifié. L'épithélium de la capsule, au lieu d'être formé d'une simple couche de cellules aplaties dont les noyaux seuls sont bien apparents, est constitué par deux ou même trois couches de cellules volumineuses et tuméfiées dont les noyaux sont augmentés de volume. La cavité de la capsule est distendue; dans l'espace laissé libre par le glomérule, on voit quelques cellules desquamées à noyau non colorable, et des boules plus ou moins volumineuses dont le contour seul est coloré en gris par l'osmium. Dans certains cas, l'exsudat prend dans son ensemble une apparence granuleuse et on n'y peut distinguer aucun élément figuré. Il n'y a pas d'hémorragie intra-glomérulaire et ces glomérules, indemnes de toute lésion hémorragique, sont isolés au milieu des foyers apoplectiques de la substance corticale du rein.

L'épithélium des *tubes contournés* est très altéré : le protoplasme des cellules est bourré de fines granulations grisâtres, entre lesquelles on voit apparaître çà et là quelques rares granulations grasses colorées en noir par l'osmium. Ces cellules sont très volumineuses; tantôt elles remplissent en totalité la lumière du tube contourné, tantôt celle-ci est occupée par un exsudat granuleux coloré en gris foncé par l'osmium. La plupart des noyaux de ces cellules des tubes contournés sont bien colorables; sur certains points seulement, la coloration se fait d'une manière

diffuse. Les cellules de l'*anse de Henle* présentent des lésions analogues.

Les diverses lésions que l'on rencontre dans ce rein sont-elles toutes contemporaines ? Les lésions cellulaires si marquées, de même que les foyers hémorragiques paraissent de date récente ; mais l'épaississement de la capsule de *Bowmann* implique les lésions plus anciennes, antérieures à la dégénérescence aiguë et au raptus congestif.

Dans le troisième cas, une mère atteinte d'alcoolisme chronique donne naissance à un enfant qui, trente-six heures après, succombe.

A un faible grossissement, on constate sur les coupes du rein traité par l'osmium, en dehors d'une légère congestion, une coloration noire très marquée d'un grand nombre de tubes contournés. A un plus fort grossissement, on voit que les lésions sont bien nettement systématisées. On trouve des épithéliums grasseyés dans la branche ascendante de l'*anse de Henle* et surtout dans le tube contourné. Au niveau de quelques glomérules, de très rares et fines granulations se rencontrent dans l'épithélium même de la capsule de *Bowmann*. Dans les tubes contournés, l'épithélium finement granuleux, coloré en jaune gris, par l'osmium chromé, se termine du côté de la lumière du tube par une surface mal délimitée, qui, sur certains points, paraît avoir été abrasée. Dans la lumière tubulaire on voit en quelques régions des boules claires et arrondies que l'acide osmique laisse incolores. Le noyau est le plus souvent entouré d'une vacuole. Enfin on distingue à la base des cellules une grande quantité de fines granulations grasseyées colorées en noir par l'osmium. A côté de ces cellules granuleuses et grasseyées, il s'en trouve d'autres dont l'épithélium est très clair, hyalin pour ainsi dire ; ces cellules peuvent également contenir quelques granulations grasseyées. Au niveau des glomérules, il n'est pas rare de constater la tuméfaction des cellules de la capsule de *Bowmann* ;

ces éléments sont alors volumineux et cylindriques, parfois granuleux et graisseux. Sur quelques points, le glomérule est refoulé, la cavité glomérulaire devient alors très large et elle contient un exsudat granuleux.

Dans ces trois cas, il existait donc une néphrite indiscutable du nouveau-né. Cette néphrite semblait être une néphrite subaiguë ; dans le premier fait la mère était atteinte de néphrite chronique, sans éclampsie ; dans le deuxième cas, où les lésions cellulaires étaient moins marquées, il existait chez la mère des phénomènes éclamptiques des plus intenses ; dans le troisième cas, enfin, la mère n'avait pas d'albuminurie ni de néphrite, mais elle était alcoolique : dans ce dernier fait, l'intoxication s'était donc transmise de la mère au fœtus, en provoquant toutefois chez celui-ci une maladie différente de celle de la mère chez laquelle nous n'avons pu trouver aucun symptôme de néphrite.

Les deux premiers cas permettent de poser l'importante question de l'*hérédité des néphrites*. Nos deux cas se rapportent-ils à des néphrites héréditaires ? Dans ces deux observations, il existait des lésions au moins aussi importantes au niveau de la capsule surrénale et du foie qu'au niveau du rein ; nous pensons donc que dans ces cas le rein avait été adultéré pendant la vie intra-utérine par une intoxication d'origine maternelle au même titre que les autres organes du fœtus ; il n'en reste pas moins certain que si l'enfant eût vécu et si la lésion rénale eût évolué au point d'engendrer un tableau morbide, on eût été en droit de dire que l'enfant était atteint d'une néphrite héréditaire ; une semblable dénomination eût été

encore juste si la néphrite fût entrée en régression pour reparaitre plus tard avec une nouvelle acuité et avec un syndrome complet. On peut en effet admettre qu'après la guérison d'une lésion congénitale, l'organe qui a été lésé peut présenter encore un terrain de moindre résistance.

Il est d'ailleurs intéressant de se demander si, lorsque les organes du fœtus sont lésés, celui-ci peut détruire les poisons qui se forment dans son organisme avec la même facilité que lorsque ses organes sont normaux ; cette question est d'autant plus intéressante que M. Charin a démontré que lorsque l'on injecte des toxines au fœtus, ces toxines peuvent revenir à la mère : une auto-intoxication du fœtus, pourrait donc donner lieu à une intoxication fœto-maternelle. Nous ne voulons pas tirer de là une nouvelle théorie de l'éclampsie, dans laquelle la néphrite et la lésion hépatique du nouveau-né joueraient un rôle prépondérant, car nous trouverions un trop bon argument contre toute théorie de ce genre, dans notre deuxième observation. Dans ce cas, la mère a une néphrite chronique ; elle n'est pas mise au régime lacté ; quatre jours après son accouchement elle a encore une quantité d'albumine considérable ; les lésions du nouveau-né sont d'une extrême intensité et cependant aucun accident éclamptique ne se produit.

Les lésions organiques du foie.

Foie vacuolaire. — Lorsqu'on examine le foie d'un *cobaye nouveau-né* on éprouve quelque peine tout d'abord à se repérer sur ces coupes où l'on ne rencontre, irrégu-

lièrement distribués, que des espaces portes et des veines sus-hépatiques entre lesquels figurent des cellules d'un type tout spécial. En effet, le contour des éléments et leurs noyaux sont seuls visibles, si la préparation est montée au baume du Canada et l'élément tout entier semble vacuolisée. Mais l'aspect change si la coupe est montée à la glycérine, la cellule se montre alors comme très finement réticulée avec une ou deux vacuoles arrondies, si elle contenait peu de graisse et beaucoup de glycogène. Si, au contraire, la cellule renfermait beaucoup de graisse et peu de glycogène, le reticulum plus épais est tassé et comprimé aux deux pôles de la cellule, mais il reparait encore, très peu abondant, il est vrai, entre les gouttelettes graisseuses.

La cellule hépatique du cobaye est donc une fausse cellule vacuolaire ; existe-il une vraie cellule vacuolaire dans le foie du nouveau-né humain ?

On y trouve, il est vrai, à l'état normal des cellules munies, elles aussi, d'un fin reticulum protoplasmique invisible dans le baume, cellules surchargées de glycogène ou de graisse. Mais existe-t-il, en dehors de ce type cellulaire, une dégénérescence vacuolaire pathologique ? Chez deux enfants nouveau-nés, l'un issu d'une mère typhique, l'autre d'une tuberculeuse, nous avons eu l'occasion d'observer l'aspect que l'on a caractérisé du nom de dégénérescence vacuolaire. Il répond au type suivant : lorsqu'on examine la coupe à un faible grossissement après coloration à l'éosine-hématéine, ce qui frappe tout d'abord c'est la manière inégale dont les cellules se sont imprégnées par l'éosine. A

côté d'éléments assez rares, il est vrai, dont le protoplasma forme une masse très finement réticulée donnant une apparence pleine à la cellule, il est d'autres éléments d'un aspect bien différent. Tantôt le protoplasme forme une bordure irrégulière à la périphérie de la cellule et laisse un espace clair autour du noyau, tantôt il est tassé autour du noyau et laisse incolore toute la périphérie cellulaire. Ces figures sont d'autant plus remarquables que le noyau lui-même est altéré : parfois il est volumineux, vésiculeux, limité par un contour net, et parfois il est imprégné d'une façon diffuse par les colorants et montre des figures de chromatolyse. A côté de ces éléments d'un aspect déjà si caractéristique, on en rencontre d'autres plus typiques encore : ce sont d'énormes cellules renfermant à peine quelques traces de protoplasme.

L'examen par le réactif de M. Heidenhain permet d'étudier le processus vacuolaire de plus près. Tandis que la cellule hépatique normale du nouveau-né prend, sous l'influence du réactif de Heidenhain, un aspect uniformément granuleux, la cellule hépatique de ces foies malades montre un aspect différent : les granulations du reticulum protoplasmique ne restent pas distribuées uniformément dans la cellule, elles se groupent en amas, et des espaces clairs apparaissent tandis que les masses grisâtres se condensent en placards, puis prennent l'aspect de tractus à bords déchiquetés parcourant la cellule dans son plus grand diamètre. Ces amas grisâtres se dissocient à leur tour et l'élément, vide de tout réseau protoplasmique,

ne montre plus que quelques granulations très fines et difficile, à distinguer. Lorsque le protoplasme subit de pareilles transformations le noyau est également altéré. Tantôt très clair, il devient énorme; tantôt très volumineux, il se fond par chromatolyse. La cellule devenue vacuolaire ne disparaît pas; ses contours sont encore bien marqués et la coloration de Heidenhain fait apparaître avec une netteté admirable, entre les éléments, l'élégant réseau des canalicules biliaires avec leurs contours irréguliers, leurs confluent circulaires et leurs culs-de-sac pénétrant jusqu'à l'intérieur même des cellules.

Que sont devenues les fonctions ergatoplasmiques de ces cellules? Il est impossible de trouver ici ces longs filaments ergatoplasmiques dont nous avons décrit l'aspect dans la cellule normale. Mais il existe dans le protoplasme cellulaire, des grains à affinité basique qui se disposent tantôt en groupe, tantôt en série linéaire; ces grains, sur certains points, entrent en connexion avec le noyau. S'agit-il de chromatolyse ou d'une formation d'ergatoplasmique anormale. Il est difficile de le dire, mais en tous cas ces granulations se fondent peu à peu et l'élément apparaît enfin entièrement vacuolisé.

Les surcharges graisseuses. — Un type parfait de la surcharge graisseuse nous est fourni par l'étude du foie correspondant à notre première observation de néphrite subaiguë. A un faible grossissement, la graisse paraît uniformément répartie dans l'organe, sans nulle loca-

lisation topographique; l'examen, avec un plus fort grossissement, montre que la cellule a le type parfait de la cellule en surcharge graisseuse; mais les noyaux sont très pâles, et très pauvres en chromatine.

Dans ce cas, la surcharge graisseuse était à son maximum; elle était moins accentuée dans le foie provenant d'un enfant né de mère alcoolique (*néphrite* n° 3), mais là encore la surcharge graisseuse présentait le même type.

La dégénérescence granulo-graisseuse. — La dégénérescence granulo-graisseuse avec chromatolyse plus ou moins accentuée n'existait pas dans ces cas de grande surcharge graisseuse. Elle s'est montrée plus fréquemment dans les foies provenant de fœtus nés de mère infectée (*Pneumocoque*, *bacille d'Eberth*); la dégénérescence granulo-graisseuse nous a toujours paru se limiter à quelques éléments cellulaires; elle coïncidait le plus souvent avec d'autres lésions, dégénérescence vacuolaire, par exemple, de la cellule hépatique.

Dégénérescence hyaline. — Enfin dans un dernier cas (deuxième observation de *néphrite*), la dégénérescence granulo-graisseuse de la cellule hépatique était combinée à une lésion bien spéciale: çà et là sur les coupes, disposées isolément ou par petits amas, se montrent des cellules hépatiques volumineuses, claires, non pas vacuolaires, mais formées d'un protoplasme hyalin non colorable ou prenant d'une façon métachromatique les colorants. Les noyaux sont volumineux, pauvres en

chromatine ou en chromatolyse complète ; l'étude aux forts grossissements montre qu'il existe une véritable plasmolyse : les contours des cellules s'estompent peu à peu tandis que dans le protoplasma apparaissent des portions non colorables.

Nous avons retenu ces diverses de lésions hépatiques parce que nous pensons qu'elles se rapportent à trois types de lésions permanentes de la cellule. Sans doute on ne doit pas admettre *a priori* que les grandes *surcharges graisseuses* du foie constituent toujours des lésions graves de l'organe. Mais dans tous les cas où la surcharge se montre alors que le noyau et le protoplasme ne présentent plus trace d'activité (absence de figure ergatoplasmique et de zymogène), il faut admettre que si cette surcharge graisseuse n'est pas définitive, elle est, en tout cas, la marque d'un important trouble fonctionnel. La question est plus simple en ce qui concerne la *dégénérescence granulo-graisseuse* : il s'agit assurément d'une lésion permanente de la cellule du foie. Il n'est pas possible de discuter la valeur de la *dégénérescence hyaline* que nous venons de décrire.

Localisation des lésions dans l'organisme du fœtus.

— Lorsque l'on envisage l'ensemble de ces cas, il est possible de se demander quelles sont les causes qui déterminent la localisation des lésions chez le fœtus. La substance toxique d'origine maternelle est arrivée jusqu'au fœtus, elle détermine chez lui une maladie permanente et durable, véritable base anatomo-pathologique

d'une hérédité morbide. Sous l'influence de la maladie maternelle, le fœtus fait sa maladie, qui évolue suivant ses propres aptitudes cellulaires. La pathologie du fœtus est une pathologie hépatique¹. C'est là une notion connue depuis longtemps, mais à laquelle il faut apporter quelque restriction. Sans doute le foie est à l'avant-garde, prêt à réagir par ses cellules glandulaires et par son tissu hématopoïétique. Mais si le foie présente presque toujours des modifications grossièrement appréciables de son parenchyme, il faut reconnaître que ces modifications sont d'une valeur très variable suivant les cas. Pour nous, nous considérons qu'il y a modification fonctionnelle de l'organe lorsque la formule de la graisse et du glycogène est modifiée, mais nous croyons que ces modifications ne sont pas toujours permanentes, et si elles restent intéressantes, nous doutons de leur importance lorsqu'elles ne s'accompagnent pas des modifications du noyau et de l'ergatoplasme. Au contraire, nous attachons la plus grande valeur aux dégénérescences cellulaires, granulo-graisseuse, vasculaire et hyaline, à la condition toutefois que ces qualifications ne soient attribuées qu'à bon escient : une cellule ainsi frappée ne sera sans doute plus apte désormais à fonctionner normalement.

Les lésions de l'organisme fœtal ne sont assurément pas, du moins autant qu'on peut en juger, la reproduction des lésions qui existent dans l'organisme maternel. Les reins et les foies des descendants d'éclampsiques

1. Dans huit cas d'infection et d'intoxication de virus de la mère, nous avons trouvé chez le fœtus huit fois des altérations du foie et trois fois des néphrites.

n'ont pas les types décrits comme caractéristiques du rein et du foie de la mère éclamptique ; l'alcoolique dont nous avons parlé donne naissance à un enfant atteint de néphrite ; expérimentalement, nous avons constaté que si l'on provoque chez des cobayes pleines une intoxication par le phosphore, la mère présente toujours des lésions prédominantes au niveau du foie, tandis que le fœtus montre surtout de grosses altérations rénales ; le bacille de Loeffler inoculé à une femelle de cobaye pleine détermine chez elle des lésions hémorragiques de la capsule surrénale, que jamais nous n'avons retrouvées sur les petits.

Les affinités des substances toxiques, la sensibilité organique ne semblent donc pas être les mêmes chez la mère et chez le nouveau-né. La pathologie maternelle ne peut donner *a priori* la formule de l'hérédité cellulaire fœtale.

Celle-ci varie avec la substance toxique, son mode d'action, l'état même du développement du fœtus. Ce dernier fait nous est prouvé par l'intéressante observation d'un fœtus de 6 mois né de mère éclamptique ; les seules régions où l'on trouvait des altérations nucléaires (chromatolyses) étaient les points (capsule surrénale, rein) où à l'état normal se voient, à cette période du développement des figures de karyokinèse, les preuves de l'activité multiplicatrice des cellules.

En résumé, l'étude des altérations que l'on rencontre chez les fœtus nés d'une mère malade montre que le fœtus peut naître porteur de lésions organiques intenses formant le substratum anatomique d'un certain nombre

de maladies congénitales. Dans les cas où nous avons vu une lésion du même organe se produire chez le générateur et chez le descendant, le nouveau-né présentait toujours d'autres lésions parfois même aussi intenses au niveau d'autres organes. Les lésions organiques du fœtus paraissent en effet être le résultat d'une maladie autonome qui a pour origine la maladie du générateur, mais ne reproduit pas toujours les lésions caractéristiques de celle-ci. En présence des poisons provenant de l'organisme maternel, les organes du fœtus s'altèrent vu réagissent suivant leurs aptitudes spéciales.

PREMIÈRE PARTIE

Expérimentation et description des coupes des organes hématopoiétiques.

SÉRIE A. — *Alcool.*

Une femelle pleine de 5 semaines est alcoolisée de la manière suivante : elle est placée tout d'abord pendant 5 minutes chaque jour, puis pendant 12 minutes dans une cloche où on fait passer des vapeurs d'alcool. Au bout de 5 semaines, la femelle met bas à terme.

Les organes du 1^{er} petit — poids, 54 grammes, — sont d'apparence normale. Fixation : liquide de Boin, alcool osmié, liquide de Dominici, Flemming.

2^o petit, exécuté au 8^e jour. — Poids, 64 grammes, fixation alcool, Flemming, liquide de Dominici.

SÉRIE B. — *Phosphore.*

Trois femelles pleines à terme reçoivent par ingestion à la sonde, 25 milligrammes de phosphore, sous la forme d'huile phosphorée.

I. La première femelle met bas 6 heures 1/2 après l'ingestion. Fixation du petit : formol, alcool, liquide de Lindsay, Flemming.

II. La femelle met bas 16 heures après l'ingestion, même fixation pour le petit.

III. La femelle a de la paralysie du tronc postérieur 16 heures après l'inoculation ; elle est sacrifiée, son foie est très pâle. Même fixation pour le petit.

SÉRIE C. — *Bacille de Loeffler.*

III. Une femelle pleine de cobaye reçoit à 6 heures du matin 16 gouttes d'une culture très virulente de bacille de Loeffler, elle meurt le lendemain à 2 heures du matin. L'autopsie montre des hémorragies de la capsule surrénale. Un des petits est sacrifié 5 heures après sa naissance. L'autopsie ne montre rien d'anormal dans les capsules surrénales ; le foie est un peu pâle et semble gras. Léger piqueté hémorragique du poumon.

(Fixation : osmium, Flemming, Dominici), culture du sang, foie, rate, capsule surrénale, rein — stériles.

Six femelles pleines de 6 semaines reçoivent 8 gouttes de culture virulente.

2^e jour, pas d'œdème, animal malade.

3^e jour. 8 gouttes. Léger œdème.

7^e jour, 8 gouttes. Léger œdème.

11^e jour, 6 gouttes. 2 c.c.m.c. de sérum de Roux.

On continue à injecter tous les 3 jours 6 gouttes de culture et 2 c. m. c. de sérum. On obtient ainsi un œdème local.

Mise bas de la femelle au 60^e jour. Un petit est sacrifié. Rien à noter de spécial. Culture des organes négative, le deuxième petit vit encore 7 mois après l'expérience.

SÉRIE D. — *Tuberculose.*

Expériences I, II, III.

Trois femelles pleines de 3 semaines reçoivent en injection sous-cutanée 8 centimètres cubes de liquide d'un pneumo-thorax aseptique démontré tuberculeux.

Cobaye I avorte 5 jours après l'inoculation et mange ses petits, la grossesse évolue sur II et III.

Ces deux cobayes mettent bas 41 jours après l'inoculation, elles ont un nodule induré.

Petit A. 50 grammes à la naissance, rien de spécial à l'autopsie (fixation : alcool, Flemming, réactif de Dominici).

Petit B. Meurt 7 jours après la naissance et n'est pas examiné.

Petit C. 53 grammes à la naissance, il est sacrifié au 8^e jour. Poids, 65 grammes.

Petit D. 60 grammes à la naissance. Sacrifié au 15^e jour. Poids, 75 grammes. On note à l'autopsie que la rate et les ganglions sont très volumineux. Mère sacrifiée 3 mois après.

Toutes les autres expériences (de III à XI) faites avec des liquides de pneumo-thorax échouent. — Avortement précoce.

Examen histologique de la rate et du foie des petits issus de mère tuberculeuse. — 1^{er} jour. — Technique de Dominici. — Rate. L'examen topographique des coupes ne révèle rien de caractéristique, les follicules de Malpighi semblent occuper une aire un peu plus étendue que dans les rates d'animaux du même âge, mais la différence n'est pas de celles qui s'imposent par leur intensité; néanmoins elle nous paraît indiscutable et elle est corrélative à la multiplication de certains éléments mobiles du

tissu splénique; ces éléments mobiles sont des mononucléaires basophiles. Nous n'ignorons pas qu'il est des variétés diverses de basophiles; nous devons donc ajouter qu'il s'agit, en l'espèce, de la réaction de deux variétés de basophiles, l'une du type du *grand mononucléaire basophile*, l'autre de la *plasmazelle*. Ici donc, il existe une proportion relativement moindre de ces cellules que l'on appelle indifférentes, parce qu'elles n'ont pas encore acquis leur caractère différentiel spécifique et, inversement, on rencontre un plus grand nombre de plasmazellen et de mononucléaires basophiles.

La *plasmazelle* se montre ici avec tous ses caractères: éléments moins volumineux que le mononucléaire basophile, elle est caractérisée par son noyau arrondi, relativement petit et fortement teinté par les couleurs basiques. Le corps de l'élément plus volumineux que celui du mononucléaire basophile, plus basophile encore que celui-ci, présente une fente claire très caractéristique à la limite du corps et du noyau. Quelle est la localisation topographique de ces éléments? C'est ce qu'il est difficile de dire, malgré leur tendance naturelle à se grouper. Les plasmazellen peuvent en effet être éparses soit dans la pulpe, soit dans le système folliculaire, ou bien elles peuvent s'agglomérer en petits groupes formés de deux ou trois éléments, au centre d'un follicule, aux confins d'un cordon folliculaire de la pulpe ou dans la pulpe. Les *mononucléaires basophiles* eux aussi apparaissent avec leurs caractères particuliers bien tranchés; leur noyau est gros, vésiculeux et clair avec un nucléole central d'où partent de fins rayons de chromatine; leur protoplasma basophile est fortement teinté en bleu par les bleus basiques: ces caractères sont nettement apparents pour un grand nombre d'éléments, mais il faut reconnaître qu'ils ne sont pas toujours aussi bien définis et, qu'à côté des éléments très nets, il est toujours possible d'en rencontrer sur les coupes quelques-uns dont la détermination reste difficile et incertaine. Ces éléments sont aussi répartis d'une façon inégale: ils se rencontrent disséminés en diverses régions, mais cependant ils se trouvent plus souvent au niveau du follicule et du cordon folliculaire. Là encore la systématisation n'est pas absolue, on rencontre des groupements d'éléments de dimensions tantôt considérables, tantôt moyenne ou petite, éléments toujours reconnaissables d'ailleurs à leur grand noyau vésiculeux clair, serti par un protoplasme basophile homogène. Ils occupent de préférence les bords du follicule, mais on peut les voir au centre de celui-ci côtoyant l'artère elle-même. Bien plus, ils

subissent une transformation morphologique des plus importantes, celle qui caractérise leur passage à la forme de myélocytes basophiles. Alors leur protoplasma devient encore plus homogène; l'état grenu qui existe dans le corps de certains d'entre eux disparaît, leur affinité basophile augmente; la chromatine du noyau est moins condensée, d'aspect plus flou; en un mot, il existe entre eux et les mononucléaires basophiles ordinaires et les myélocytes basophiles du type le plus pur, toutes les transitions.

Foie. Ce qui caractérise le foie dans ce cas, ce n'est pas l'augmentation numérique des hématies nucléées, c'est la prédominance des mégalo blastes et leur activité karyokinétique. Les mégalo blastes revêtent ici des formes géantes qui les rapprochent des premiers globules rouges (métrocytes). Ils sont différenciés en ce sens que par rapport à l'élément, le noyau est plus volumineux, toute proportion gardée, que celui du métrocyte. Ainsi pour les mégalo blastes dont les dimensions sont les plus considérables, le protoplasme ne forme plus qu'une mince bande hémoglobini fère à contours polygonaux. Quant au noyau, il devient de plus en plus clair au prorata de l'accroissement de son volume, car les grains de chromatine qui entrent dans sa constitution deviennent de plus en plus espacés. Ces mégalo blastes sont, pour un grand nombre, en karyokinèse, c'est ainsi que nous avons pu voir dans une fente où il y avait quinze mégalo blastes, huit de ces éléments en mitose; ces mitoses sont, comme toujours pour les éléments hémoglobini fères, caractérisés par un état condensé de la chromatine qui gêne parfois l'étude des formes d'évolution. Les figures les plus fréquemment vues sont celles qui correspondent au stade où les filaments chromatiniens sont en aster. Ces figures sont d'une grande élégance, car les filaments très grêles se détachent en bleu foncé sur un fond violemment teinté par l'orange.

SÉRIE E. — *Pneumocoque.*

Une femelle à terme reçoit à 6 heures du soir une injection intra-péritonéale de 2 centimètres cube d'une culture de pneumocoque tuant la souris en 24 heures.

La femelle met bas le lendemain à 7 heures du matin. Elle donne 3 petits.

I. Meurt 2 heures après la naissance. — Poids, 50 grammes.

II. Sacrifié au 8^e jour. — Poids initial, 52 grammes. Poids terminal, 56 grammes.

III. Sacrifié au 15^e jour. — Poids initial, 86 grammes. Poids terminal, 55 grammes,

Femelle morte 24 heures après l'inoculation. Les cultures démontrent l'existence d'une septicémie à pneumocoques.

Culture des organes des petits négative. Fixation pour chacun des petits : alcool, liqueur de Flemming; réactif de Dominici.

SÉRIE F. — *Bacille d'Eberth.*

I. Une femelle pleine à terme reçoit 1 centimètre cube d'une culture vieille très virulente de bacilles d'Eberth. Inoculation sous-cutanée. 24 heures après l'inoculation la femelle est sacrifiée; à l'autopsie de l'animal rien de spécial. Le foie des petits est très pâle. Culture du sang des petits négative. Fixation et coloration de Dominici.

II. L'expérience est conduite de la manière suivante : Inoculation d'un demi centimètre cube de la même culture; après la mort de la mère un des petits est conservé 24 heures à l'étuve à 37° où il vit.

Fixation et coloration de Dominici, fixation à l'acide osmique.

Examen histologique après coloration et fixation par le procédé de Dominici.

Foie. Au premier abord, ce qui frappe l'œil dans le foie, c'est l'accumulation en quantité considérable des globules rouges nucléés et myélocytes basophiles.

Globules rouges nucléés et myélocytes. On ne voit de globules rouges nucléés ni dans la veine porte ni dans l'artère hépatique. On en trouve dans la veine sus-hépatique, mais en proportion minime, dix pour mille environ; inversement, ces éléments sont accumulés en proportion considérable dans les capillaires hépatiques qui présentent ainsi un aspect qui rappelle celui des chambres d'incubation. Si l'on étudie de plus près les îlots de globules rouges nucléés, il est possible de constater qu'un grand nombre de ces éléments sont en karyokinèse; c'est ainsi que sur la coupe d'une grande fente capillaire, on trouve douze hématies ordinaires et quatorze hématies nucléées dont cinq sont en karyokinèse. Dans une autre fente capillaire voisine, on trouve cinq mitoses sur trente hématies.

La proportion entre les normoblastes et les mégalo blastes est très variable; c'est ainsi qu'à côté de nombreuses fentes où l'élément normoblastique domine, on en rencontre d'autres où figure en grande quantité le mégalo blaste; par exemple, 18 méga-

loblastes pour 10 hématies. Ces éléments sont très fréquemment en voie de karyokinèse. Les hématies nucléées présentent certaines figures importantes. En effet, à côté des hématies nucléées, dont le noyau opaque est en voie d'expulsion, il en est d'autres dont le noyau au lieu d'être coloré en violet foncé opaque se teinte en bleu clair (régression de Engel).

Les basophiles se rencontrent en quantité très faible dans la veine porte et l'artère hépatique; peut-être en rencontre-t-on quelques-uns dans la veine sus-hépatique; ces éléments sont en quantité très faible dans les grands capillaires où les hématies nucléées sont en proportion prédominante. Ils se montrent, au contraire, très abondants dans le tissu hépatique; ils y sont isolés ou répartis en petits groupes de deux ou trois placés en général entre les cellules glandulaires. Ils sont loin des vaisseaux, mais peuvent néanmoins émigrer dans les fentes capillaires. Les figures de karyokinèse ne sont pas rares.

Rate. On ne trouve aucune différenciation la singularisant par rapport à la rate normale d'animaux nouveau-nés. Il y a donc là une contradiction apparente. C'est l'organe dont la régression au point de vue hématopoïétique offre une priorité de date qui réagit, alors que la rate est restée indifférente.

DEUXIÈME PARTIE

Description des coupes du foie dans infections et intoxications expérimentales.

Tuberculose.

Sur des nouveau-nés issus de femelles inoculées 3 semaines auparavant par injection sous-cutanée d'un liquide riche en bacilles de Koch et présentant seulement une induration sans ulcération au moment de la naissance, le foie se présente sous un aspect absolument caractéristique.

L'organe est d'une façon générale très pauvre en glycogène; les coupes, examinées à l'œil nu ou avec un faible grossissement, ne présentent plus cette teinte acajou si caractéristique. Au micro-

scope, on voit que la 1^{re} rangée des cellules périssus-hépatiques contient seule du glycogène; dès la 2^e rangée, les cellules glycogénées sont rares, elles sont peu chargées et disposées irrégulièrement. Par contre, les parois artérielles sont riches en glycogène et çà et là entre les espaces portes en des points correspondants sans doute à des espaces périssus-hépatiques sous-jacents, le glycogène reparaît dans les cellules.

Dans les cellules glycogénées, le glycogène existe en petite quantité et l'alcool ne le précipite qu'en petits grains.

Sur le 1^{er} rang sus-hépatique, on constate qu'il existe à peine sur toute la périphérie du vaisseau 5 à 6 cellules dépourvues de granulations graisseuses. La plupart des cellules du 2^e rang contiennent déjà d'énormes gouttelettes graisseuses; ces gouttelettes arrondies et hémisphériques, parfois en forme de fer à cheval, confluentes le plus souvent, remplissent la totalité de la cellule où le noyau seul apparaît en clair. Parfois même sur une coupe très fine, le noyau est totalement masqué par les grains de graisse; dans quelques cellules très rares, l'élément parsemé de grains de graisse non confluentes prend une apparence tigrée des plus caractéristiques. Jusqu'à une distance considérable de l'espace porte la surcharge graisseuse persiste.

Nous ne rencontrons comme cellules actives dans ces coupes que celles qui forment la bordure de l'espace sus-hépatique; ici, en effet, les noyaux sont plus riches en chromatine et on peut trouver toutes les phases de la fonction de l'ergatoplasme; les cellules correspondent alors au type ordinaire, mais elles sont moins vacuolaires que dans le foie ordinaire. Les phases nucléaires sont moins précises, on trouve une coloration moins foncée des noyaux avant la formation de l'ergatoplasme. Après sa constitution, il y a persistance d'un protoplasme très granuleux, où les grains de zymogène sont peu nombreux; nous répétons que ces phénomènes ne se produisent que dans une très étroite région autour des espaces périssus-hépatiques.

Dans les cellules franchement graisseuses, quel que soit le réactif employé, on met en valeur la disposition suivante : le noyau ne présente aucune formation ergatoplasmique et n'a aucune tendance à en former; le plus souvent normal, dans des cas très rares augmenté de volume, dans des cas plus rares encore en chromatolyse, il se présente après la triple coloration de Flemming avec des contours peu accentués où s'appuie un fin reticulum protoplasmique; le pourtour du noyau peut être déformé ou

encoché par les masses graisseuses qui remplissent la cellule, mais nous ne l'avons que très rarement vu repoussé à la périphérie. Ce noyau déformé présente deux nucléoles colorées en rouge par la méthode de Flemming, mais de même que le reticulum est moins net, le volume des nucléoles est moins considérable que dans le noyau normal. Enfin lorsque la coupe fixée par le réactif de Flemming a été colorée par le procédé du même auteur et dégraissée, on remarque que le protoplasme n'est plus réticulé mais présente de très fines et très délicates traînées colorées en violet, semées surtout à la périphérie de la cellule de points nodaux d'un violet un peu plus foncé, qui sont constitués en réalité soit par des grains irréguliers, soit par de petits bâtonnets cylindriques à contours diffus et irréguliers, mais on n'y trouve pas de zymogène.

Nous en aurons fini avec cette description lorsque nous aurons ajouté que les cellules endothéliales et les cellules de Kupffer sont remarquablement visibles.

Intoxication alcoolique lente.

Au cours de ces expériences nous avons cherché à produire des lésions toxiques subaiguës chez les descendants de femelles intoxiquées d'une façon lente par l'alcool.

La coupe du foie dans son ensemble est moins riche en glycogène qu'elle ne l'est à l'état normal. A un faible grossissement la coloration acajou que prend l'organe sous l'influence de la gomme iodée est peu foncée. A la périphérie du vaisseau sus-hépatique la coloration est très inégale et les cellules peu glycogénées ou non glycogénées alternent avec les cellules fortement colorées par l'iode. Les cellules non glycogénées sont colorées en jaune vif, elles montrent un protoplasma tassé et granuleux; quelques-unes possèdent des vacuoles graisseuses au pourtour desquelles une faible quantité de glycogène s'est précipitée. D'autres cellules sont colorées en bistre foncé par une faible quantité de glycogène qui ne s'est point précipité par l'alcool sous l'aspect ordinaire.

Pour parvenir à nettement définir dans cette coupe les rapports de la graisse et du glycogène nous avons employé un réactif composé de: alcool absolu 100 grammes; acide osmique, 1 gramme. Sur de petits fragments de foie soumis à cette technique nous avons coloré en noir la graisse sans dissoudre le glycogène; il a suffi de soumettre ensuite la coupe à la coloration par la gomme

iodée pour obtenir la double coloration qui nous était nécessaire; nous avons pu constater ainsi l'existence de plusieurs types cellulaires dont nous faisons ici la rapide énumération.

1° Il existe des cellules d'apparence vacuolaire qui ne donnent pas la réaction du glycogène et qui contiennent à peine quelques granulations osmiées de petite taille.

2° On trouve des éléments cellulaires très riches en glycogène présentant une teinte acajou diffuse et contenant des gouttelettes graisseuses variant des dimensions de la plus fine granulation à celle du noyau.

3° Il existe des cellules très riches en graisse où les gouttelettes sont parfois confluentes, de manière à masquer toute la cellule; on ne voit plus alors qu'une fine bordure protoplasmique;

4° Il existe des cellules très riches en graisse qui ne contiennent pas trace de glycogène.

5° A côté de ces éléments qui sont normaux ou se rapprochent des éléments normaux, il convient d'en mentionner d'autres qui sont le siège de véritables lésions. Il existe dans ce foie des cellules très pauvres en glycogène, mais bourrées de très fines granulations grisâtres, dont quelques-unes se colorent en noir par l'osmium; il s'agit certainement de cellules en dégénérescence granulo-graisseuse.

Le fonctionnement cellulaire mérite d'être étudié dans ce foie.

L'examen permet, en effet, de mettre en valeur plusieurs caractères bien tranchés. Les cellules périportales présentent leur aspect habituel; un grand nombre d'entre elles sont pourtant à l'état de repos.

Ce qu'il importe de noter, c'est qu'il existe dans la région périssus-hépatique des noyaux en chromatolyse et des cellules où la formation de l'ergatoplasme ne paraît pas se faire d'une manière régulière.

a) Il existe des éléments qui présentent des figures de chromatolyse bien manifestes et faciles à distinguer. Ces figures sont caractérisées par la coloration diffuse du noyau, son aspect vacuolaire, tandis que des boules de chromatine sont émises dans le protoplasma cellulaire. Celui-ci ne présente pas non plus son aspect ordinaire, il est plus finement réticulé et prend plus fortement les réactifs colorants.

b) On observe la formation de l'ergatoplasme, mais sa disso-

ciation en grains de zymogène ne se fait pas suivant le mode habituel ; la cellule reste chargée de grains et de bâtonnets volumineux à contours irréguliers, le noyau lui-même reste flou et rétracté.

Les cellules de Kuppfer et les cellules endothéliales sont très tuméfiées et aisément visibles, la paroi des artères dans l'espace porte paraît épaissie.

Infection suraiguë à pneumocoque.

La quantité de glycogène que contiennent les coupes est très diminuée. La topographie est normale : existence du glycogène dans les régions périssus-hépatiques, absence du glycogène dans les régions périportales. Mais toutes les cellules ne sont pas glycogénées dans la région périssus-hépatique et il existe pour ainsi dire des blancs parmi les cellules du premier rang. La région sous-capsulaire où l'on rencontre en général du glycogène est très peu teintée en acajou sur nos coupes. Les artères sont fortement glycogénées, mais il n'existe pas trace de glycogène au voisinage de l'espace porte. L'emploi d'un fort grossissement permet de constater seulement, que lorsqu'il existe de la graisse dans les cellules périssus-hépatiques, le glycogène persiste dans la région qui n'est pas envahie par la graisse.

A un faible grossissement, le foie paraît uniformément gras avec maximum de la graisse au niveau des régions périportales ; dans la région sous-capsulaire la graisse se présente sous forme de grains, tandis que dans la région périportale elle occupe souvent la cellule sous forme d'une masse unique dans laquelle toute distinction devient impossible. Pourtant en certains points de la zone périportale l'aspect des cellules est tout différent et l'élément peut paraître bourré de petits grains fins et arrondis. Parfois les cellules se présentent sous un aspect encore plus caractérisé, il n'existe plus dans la cellule de grains de graisse, mais un fin reticulum formé non par des grains irréguliers mais par de fines stries colorées noires par l'osmium et plus ou moins étroitement anastomosées entre elles. Ces figures sont très caractéristiques et leur aspect ne résulte certainement pas d'une imprégnation irrégulière par l'osmium. Sans qu'il soit possible de leur assigner une disposition systématique, on doit dire qu'elles se rencontrent en groupes bien nettement délimités.

La lecture des coupes est rendue très difficile en raison de la quantité de graisse considérable que contiennent les éléments

cellulaires; sur les coupes fixées par la méthode de Flemming même après dégraissage au xylol, l'interprétation des figures cellulaires reste très difficile; néanmoins, il est possible de prendre connaissance de certains détails; les noyaux ne présentent en aucun point, sur toutes les coupes examinées, de figures de karyokinèse, mais ils ne montrent pas d'altération notable dans leur constitution; même dans les cellules les plus grasses on ne trouve pas de chromatolyse. Les figures de division directe sont plus rares que de coutume et le volume des éléments nucléaires est plus considérable que dans le foie normal. On peut constater de même que la richesse en chromatine est un peu moins grande que de coutume et que les nucléoles que l'on trouve d'habitude si nettement marqués sont ici moins apparents. Les modifications ergatoplasmiques sont plus intéressantes, les cellules de bordure de la veine sus-hépatique présentent bien les diverses phases de la formation de l'ergatoplasme; mais les figures sont peu nettes et d'une observation très difficile; en aucun point de la périphérie de la veine sus-hépatique on ne voit ces cellules rétractées, granuleuses, cellules à l'état de repos que l'on constate dans le foie normal. Les cellules grasses ne présentent ni zymogène, ni figures ergatoplasmiques.

Infection aiguë par la bacille d'Eberth.

Au cours de ces recherches entreprises surtout pour étudier les réactions hématologiques du foie, l'examen méthodique des cellules n'a pas été fait. Mais nous avons pratiqué des coupes après fixation par l'osmium chromé. Dans ces cas, nous avons donc surtout étudié la surcharge grasseuse.

A un faible grossissement, on remarque déjà que le foie contient une quantité de graisse qui dépasse la quantité normale. Mais la disposition topographique de cette graisse, de même que sa répartition cellulaire, présente des caractères très intéressants. Il n'existe pas de systématisation absolue des éléments grasseux. Les cellules les plus chargées de graisse sont irrégulièrement réparties dans le parenchyme hépatique et forment des îlots noirs à bords découpés, dont les éléments sont écrasés par la congestion vasculaire. Au milieu de ces groupes formés de 15 à 20 cellules où la quantité de graisse est si forte que le noyau même cesse d'être visible, certains éléments paraissent plus clairs et très finement granuleux.

Un grand nombre de cellules ne présentent pas en effet la surcharge graisseuse dont nous parlions plus haut. Leur protoplasme ne se montre ni rétracté ni vacuolaire, mais granuleux. La cellule est bourrée de très fines granulations dont la plus grosse n'atteint pas la moitié du volume du nucléole; quelques-unes de ces granulations, qui sont aux limites de la visibilité, se colorent par l'osmium, mais le plus souvent les granulations osmiées sont d'un volume double ou triple; elles sont arrondies, régulièrement rangées dans la cellule et se montrent avec leur teinte caractéristique.

CONCLUSIONS

I

1° Sous l'influence des infections maternelles, alors même qu'aucun microbe n'aurait passé de la mère au fœtus, les appareils hématopoiétiques de celui-ci peuvent entrer en réaction : ce fait est une preuve du passage des toxines microbiennes de la mère au fœtus ;

2° Le foie, organe le premier touché, est aussi l'un des organes qui réagissent le plus nettement. La réaction peut porter sur la totalité des éléments myéloïdes de son tissu, hématies nucléées et myélocytes basophiles, ou sur l'un seulement de ces éléments. Dans quelques cas, il peut exister une réaction intense des autres organes hématopoiétiques alors que le tissu myéloïde du foie semble être resté inerte ;

3° Les réactions sont variables suivant la nature des substances toxiques, la durée de leur action, l'âge du fœtus ;

4° Les réactions de la rate ne sont pas nécessairement égales à celles du foie : elles portent le plus souvent d'une manière plus spéciale sur un seul des éléments cellulaires constituant le tissu splénique.

II

1° Le foie du nouveau-né est caractérisé au point de vue fonctionnel par sa richesse en graisse et en glycogène ;

2° L'élaboration de ces substances nous a paru se faire par l'intermédiaire de l'ergatoplasme, protoplasme hautement différencié ;

3° A côté des lésions suraiguës de la cellule hépatique aboutissant à la chromatolyse ou à la plasmolyse, il est d'autres altérations qui atteignent le fonctionnement de l'organisme, entravent l'élaboration du glycogène et produisent la surcharge graisseuse des cellules hépatiques ;

4° Le nouveau-né, dont le foie a subi de telles modifications fonctionnelles, se trouve dans des conditions anormales au point de vue de sa nutrition et de sa thermogénèse.

III

1° Les organes hématopoiétiques en évolution (rate), qui ont subi une modification réactionnelle sous l'influence de la maladie de la mère, semblent continuer après la naissance leur évolution morbide : la réaction hématopoiétique, déjà précise chez le nouveau-né, le devient plus encore quinze jours après la naissance. Les réactions d'un organe hématopoiétique en régression, comme le foie, sont au contraire passagères ;

2° Le fonctionnement de la cellule hépatique, s'il est altéré au moment de la naissance, peut ne pas encore être rétabli dans sa formule normale huit à quinze jours après la naissance.

IV

1° L'étude des lésions cellulaires du fœtus montre qu'il peut naître porteur de lésions intenses formant le substratum anatomique d'un certain nombre de maladies congénitales;

2° Dans les cas où nous avons vu une lésion du même organe se produire chez le générateur et le descendant, le nouveau-né présentait toujours d'autres lésions, parfois même aussi intenses, au niveau d'autres organes;

3° Les lésions organiques du fœtus paraissent le résultat d'une maladie autonome, qui a pour origine la maladie du générateur, mais qui ne reproduit pas les lésions caractéristiques de celle-ci. En présence des poisons d'origine maternelle, les organes du fœtus s'altèrent où réagissent suivant leurs aptitudes spéciales.

Vu, le Président de Thèse,

DIEULAFOY.

Vu, le Doyen,

BROUARDEL.

**Vu et permis d'Imprimer,
Le Vice-Recteur,**

GRÉARD.

IMPRIMERIE E. CAPIOMONT ET C^{ie}



PARIS

57, RUE DE SEINE, 57

